

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N°

603

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

WAJNBERG Victor

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Décembre 1943, à Saint-Maurice (94).

Présentée et soutenue publiquement le

**ESSAI DU SULPIRIDE
DANS LE TRAITEMENT DES ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX.**

Président : Mr. M. CONTE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1970

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

WAJNBERG Victor

Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 12 Décembre 1943, à Saint-Maurice (94).

Présentée et soutenue publiquement le

**ESSAI DU SULPIRIDE
DANS LE TRAITEMENT DES ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX.**

Président : Mr. M. CONTE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)
1970



A TATIANA

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Michel CONTE

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Avec l'expression de notre
profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean RISTELHUEBER

Qui a inspiré ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre gratitude, pour la
confiance qu'il nous témoigne
chaque jour, et de notre
affectueuse sympathie.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur Agrégé A.D. NENNA

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a obligeamment permis
de consulter ses dossiers,

En témoignage de notre reconnaissance.

A TOUS MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

A MES MAÎTRES D' EXTERNAT

Monsieur le Docteur J. LEMOYNE

Monsieur le Professeur J. LEBEAU

Monsieur le Professeur Agrégé A.D. NENNA

Monsieur le Docteur R. VIGUIE

et

Monsieur le Professeur J. RISTELHUEBER

P L A N

- INTRODUCTION.

- PREMIERE PARTIE :

A - Apport de la médecine psycho-somatique à la compréhension de la maladie ulcéreuse.

B - Données expérimentales : l'ulcère de contrainte.

C - Psychotropes et ulcère gastro-duodéal.

- DEUXIEME PARTIE :

A - Le Sulpiride. Situation chimique et données expérimentales.

B - Sulpiride et ulcère.

1- Revue de la littérature

2- A propos de 43 observations.

C - Résumé.

- CONCLUSIONS.

- BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

La maladie ulcéreuse reste encore mal expliquée. La diversité et la multiplicité des thérapeutiques proposées témoignent de cette incertitude. Mais si les médications à action locale restent, à juste titre, encore utilisées, une nouvelle arme est venue grossir l'arsenal déjà existant : nous voulons parler des psychotropes.

L'influence du milieu ambiant sur l'individu, par le biais des structures corticales, sous-corticales et végétatives, est largement reconnue. La simple pratique médicale quotidienne rend compte, en gastro-entérologie peut-être plus qu'ailleurs, de l'étroite interpénétration entre le psychique et l'organique. C'est le grand mérite de la médecine psycho-somatique d'avoir envisagé simultanément les manifestations de la maladie et les motivations du malade, - unité dans la compréhension de laquelle les tentatives thérapeutiques restent souvent illusoires.

Notre propos n'est pas de détailler, de discuter ce qu'est la médecine psycho-somatique. De nombreux ouvrages y ont déjà été consacrés, et d'autres viendront vraisemblablement. Nous avons simplement voulu évoquer son apport à l'explication des maladies de l'appareil digestif, et en particulier de l'ulcère gastro-duodénal, sans pour autant négliger les données expérimentales.

Comme nous le verrons, l'emploi des médications psychotropes dans cette indication s'en trouve justi-

fié. Le Sulpiride, ou N-1(éthyl-1 pyrrolidiny1-2) méthyl] méthoxy-2 sulfamoyl-5 benzamide, vient, dans cet ordre d'idées, après bien d'autres produits. Nous évoquerons l'action de ceux-ci ; puis, dans un second temps, nous considérerons les effets de cette nouvelle molécule, après une revue générale, à propos de 43 observations recueillies dans le Service de M. le Professeur J. RISTELHUEBER, au Centre Hospitalier de Saint-Denis.

P R E M I E R E P A R T I E

A/ - APPORT DE LA MEDECINE PSYCHO-SOMATIQUE A LA COMPREHENSION DE LA MALADIE ULCEREUSE.

L'influence du psychisme sur les différentes fonctions organiques est reconnue depuis longtemps. Chaque sujet réagit aux stimuli extérieurs d'une façon qui lui est propre, des stimuli identiques pouvant entraîner des réactions différentes. Mais l'importance précise de ces déterminants psychiques est d'appréciation difficile.

I- Historique.

1) - L'un des premiers, dans les temps modernes, à avoir montré l'influence psychologique sur les fonctions gastriques de l'homme, est le chirurgien militaire américain BEAUMONT, né à la fin du XVIIIème siècle. Il eut l'occasion de suivre plusieurs années un soldat qui présentait une fistule gastrique après avoir reçu un coup de fusil. Il nota une nette modification de la sécrétion et de la motilité gastriques sous l'influence du psychisme.

2)- De nombreux travaux vont suivre (57). Les plus célèbres sont ceux du Russe PAVLOV qui, au début du XXème siècle, prouve que la sécrétion gastrique peut être déclenchée par les influences psychiques à l'exclusion de toutes autres, et qu'elles peuvent modifier la composition du suc gastrique.

Nous ne reviendrons pas ici sur ses expériences sur le chien porteur d'une fistule gastrique, par le biais des réflexes conditionnés, suffisamment connues.

3)- Les résultats de PAVLOV et de son école, confirmés par l'observation de nombreux cas humains, furent complétés par FREUD. Celui-ci, après ses recherches sur les forces pulsionnelles qui peuvent modifier les fonctions d'organe au point d'entraîner une maladie, établit des lois fondamentales de la dynamique psychique, point de départ d'importants développements.

4)- Nous nous attarderons plus longuement sur le cas de Tom, le célèbre malade de WOLF et WOLFF (66). Son observation, non unique mais privilégiée quant aux possibilités offertes d'une expérimentation rigoureuse et prolongée, est en effet riche d'enseignements.

Alors qu'il est âgé de 9 ans, l'absorption accidentelle d'un liquide caustique détermine l'apparition d'une sténose œsophagienne. La gastrostomie, rendue nécessaire par l'échec des tentatives de dilatation par bougies, est faite dans de mauvaises conditions techniques (liées à l'état per-opératoire critique de l'enfant). Tom se retrouve avec un orifice pariétal de 3,5 cm de diamètre, par où fait hernie un gros collet de muqueuse gastrique.

Sa vie se déroulera à peu près normalement, Tom surmontant très bien son infirmité. Lorsqu'il est engagé au laboratoire de Wolf et Wolff, à 56 ans, il est marié et père de deux enfants.

Il est alors petit, trapu, doué d'un caractère un peu simple. Droit, ouvert, mais orgueilleux, il est prompt à se sentir offensé et à se mettre en colère.

Travaillant au laboratoire comme "garçon" l'après-midi, Tom est soumis aux examens le matin.

Les auteurs ont ainsi toute latitude pour observer le retentissement gastrique des stress (qu'ils soient spontanés, familiaux ou sociaux, ou provoqués au laboratoire).

Les méthodes d'étude sont simples :

- observation directe de la muqueuse herniée,
- cinéma enregistrant l'activité motrice,
- ballonnets pour l'étude des variations de pressions intra-gastriques,
- analyse du suc gastrique directement recueilli.

Les résultats obtenus sont de deux types :

- Réactions d'hyperfonction, avec augmentation de la motilité, de l'irrigation, - cela "dans les situations de conflits internes avec désir retenu d'attaque ou de défense".

- Réactions d'hypofonction, "dans la tendance à la fuite ou à l'évitement en face d'une situation affective chargée".

Des modifications d'humeur ou dans la charge affective des situations entraînent une modification parfois radicale, toujours proportionnelle au stimulus, de la physiologie gastrique ainsi observée.

5)- Enfin, l'utilisation du placebo en pathologie digestive détermine souvent des résultats positifs, même temporairement, dans un pourcentage significatif de cas.

II- Profil du psychisme ulcéreux - Esquisse.

L'apport des psychanalystes à la compréhension de la personnalité ulcéreuse est déterminant. Même les auteurs refusant d'admettre l'explication psychanalytique comme la seule valable, reconnaissent pourtant son importance (30).

ALEXANDER fut ainsi l'un des premiers à s'inté-

resser aux éléments psycho-dynamiques spécifiques des ulcéreux (2). Il existe chez eux, écrit-il, un "conflit (qui) consiste dans la répression des fortes tendances orales ressenties comme incompatibles avec les aspirations du Moi à l'indépendance et à l'activité. La position consciente de ces patients peut s'exprimer de la façon suivante : je suis zélé, actif, productif ; je donne à chacun, j'aide autrui, je prends mes responsabilités, je me mets en peine pour mon prochain, je suis volontiers un chef et une personne qui trouve ses ressources en elle-même, active et peut-être bien agressive. Concomitamment, la position inconsciente est exactement contraire : une soif particulièrement intense d'aimer et d'être aimé et un besoin de dépendance et d'aide".

Cette dualité, poursuit ALEXANDER, crée des sentiments d'infériorité, des sentiments de culpabilité secondaires au besoin exagéré de dépendance, et devient ainsi la raison principale des conflits de l'ulcéreux.

Cette notion de dépendance se retrouve dans l'enquête qu'ont menée BURGER et LAMBLING en milieu hospitalier, pendant 7 ans, sur 340 malades (15). Il en ressort une classification des ulcéreux en trois groupes :

* Groupe I ou "états tensionnels pathologiques"
(63 % des malades).

L'ulcère, lié à un "stress" le plus souvent, est un phénomène nouveau, chez un sujet bien équilibré, par rapport à l'équilibre antérieur de la personnalité.

Il s'agit d'individus soumis à une dépendance sans cesse stimulée par des actions pénibles, du fait des contingences extérieures et de leurs propres affects.

- Sur le plan social : sujets devant accepter une contrainte permanente.

- Plan affectif : l'autonomie s'est faite

lentement, par à-coups.

- Structuration mentale : pas de personnalité prénévrotique. Labilité des instances émotionnelles ne dépassant pas le cadre de la caractérologie.

* Groupe II ou "états de névrose somatisée"
(22 % des malades).

L'ulcère constitue une somatisation associée à une névrose dont il est l'aboutissement.

Les malades sont des individus incapables de s'ajuster aux exigences de leur milieu de travail, d'assumer des situations émotionnelles à forte charge affective, ayant un comportement obsessionnel fréquent.

* Groupe III ou "états constitutionnels" (15 % des malades).

Sujets dont l'hérédité fait évoquer une fragilité constitutionnelle. Ils ont une stabilité sociale, affective et mentale.

Chacun de ces groupes réagit différemment au traitement classique, médical ou chirurgical (43).

- Dans le groupe I, où les troubles apparaissent à un âge assez avancé, le traitement médical est fréquemment efficace. La gastrectomie, parfois nécessaire, est bien supportée.

- Dans le groupe II, par contre, alors que le début des troubles digestifs est précoce, l'échec du traitement médical est fréquent. La gastrectomie est souvent suivie de séquelles, notamment "dumping syndrome".

- Le groupe III réagit également très mal au traitement médical.

Une fois établie cette approche sommaire du psychisme de l'ulcéreux, nous allons nous attacher à l'étude de la réalisation expérimentale d'ulcères

d'origine psychique, pour aborder ensuite le problème thérapeutique.

B/ - DONNEES EXPERIMENTALES : L'ULCERE DE CONTRAINTE.

I- Etude expérimentale.

La composante psychique ayant l'importance que l'on sait dans la maladie ulcéreuse, il était logique d'essayer les médications psychotropes comme nouvelle thérapeutique.

Ceci pouvait se faire de deux façons différentes : soit associer, dans une molécule originale, un psychotrope et un antispasmodique ou un anticholinergique ; soit utiliser un psychotrope seul, l'association permettant mal de juger la part respective des produits dans le résultat obtenu. Nous ne ferons que citer rapidement, ultérieurement, les travaux reposant sur la première éventualité, pour nous attacher plus particulièrement à la seconde.

La première étape, avant l'administration à l'homme de telles drogues, consistait à vérifier leur action expérimentale sur l'animal. La méthode s'y prêtant le mieux semble bien être l'ulcère de contrainte, tel que l'ont défini BONFILS et collaborateurs (6, 7, 8, 9, 10, 11), après des travaux conduits par FONTAN (25), MANSON et BRODIE (14), MARTINDALE (47) depuis plus de dix ans.

Evidemment supérieur, dans l'optique qui est la nôtre, aux ulcères expérimentaux par sérotonine ou réserpine, l'ulcère psychogène peut être obtenu de façons diverses :

- modifications de l'environnement, soit par mobilisation ininterrompue et éblouissement du rat jusqu'à ce que, épuisé, il cesse de lutter (LEVRAT et LAMBERT (41)), soit par tentative d'immersion dans l'eau (RICHTER (54)).

- création d'un conflit psychologique chronique : conflit "approche-fuite", où le rat doit traverser une zone électrifiée pour atteindre sa nourriture (SAWREY et WEIZS (56)) ;

- création d'un "complexe de préservation avec sentiment de responsabilité" chez le singe, qui doit appuyer sur un bouton pour interrompre les décharges électriques auxquelles il est soumis (PORTER et BRADY (52)).

Mais ces différentes techniques comportent de nombreux inconvénients, qui faussent le résultat obtenu : efforts physiques importants, nourriture réduite, durée d'observation trop longue.

La méthode dite de contrainte, plus simple, consiste à priver le rat d'une partie de l'espace qui l'environne, réduisant ainsi l'activité motrice d'un animal normalement très actif.

On détermine ainsi des ulcérations siégeant uniquement sur le ventricule (partie glandulaire de l'estomac des rongeurs), peu profondes, sans autre lésion du tube digestif. Mais elles coexistent avec une congestion hépato-rénale et une vidange des sur-rénales en stéroïdes, témoins d'un dérèglement général de l'organisme. Dans tous les cas, la cicatrisation, progressive, s'étend sur une dizaine de jours.

Les modalités techniques de la contrainte sont nombreuses. Retenons la méthode standard de BONFILS et coll. : un rat femelle Whistar d'environ 200 g est immobilisé dans un corselet métallique souple, après légère anesthésie à l'éther et injection de 2,5 cc de sérum physiologique dans chaque patte arrière de l'animal. Le sacrifice doit être effectué, en fin de contrainte, car la mortalité spontanée est faible (environ 5 p. 100 en 24 heures). Les résultats, évalués selon la loi du tout ou rien, montrent un pourcentage d'animaux ulcérés :

- de 60 p. 100 en 7 heures,

- de 86 p. 100 en 24 heures.

Une seconde technique est dite de "restriction volumétrique incomplète et dosée". Dans des conditions identiques à celles vues supra, on place des rats dans des cages de volume variable (selon un jeu de cloisons mobiles et de baguettes de verre) : 5 types d'espaces sont créés, allant de 7.350 ml à 360 ml. Le pourcentage d'ulcères observés varie ainsi de 11,7 % à 47 %, en rapport direct avec l'espace alloué - relation représentable par une "pente de restriction". Par cette droite, se trouve ainsi exprimé le fait que la contrainte est un stimulus dosable en fonction du volume alloué.

Un point important est noté par les auteurs : la diminution du pourcentage d'ulcères en cas de réitération de la contrainte, qui semble témoigner d'un déconditionnement psychologique de l'animal.

* Comment sont transmises à l'estomac les perturbations centrales d'origine psychique ?

- Le rôle du X est souligné de plusieurs façons :

- . diminution de la fréquence ulcéreuse sous contrainte après vagotomie, et ce d'autant plus que le stimulus contrainte est plus intense ;

- . augmentation, à l'inverse, des ulcères (en nombre et en importance), après destruction de la majeure partie des ganglions sympathiques cervicaux. GARY et SINES y voient une preuve supplémentaire du rôle du pneumogastrique.

- L'action des glandes endocrines, étudiée par de nombreux auteurs, est diversement interprétée. Mentionnons quelques données expérimentales sans en tirer de conclusion.

- . L'hypophysectomie n'entraîne aucune protection vis-à-vis de l'ulcère de contrainte, dans l'épreuve standard, alors qu'elle a un rôle aggravant

dans l'épreuve de restriction volumétrique.

. La surrénalectomie, pour BONFILS, n'a pas de conséquence significative, alors qu'elle joue un rôle aggravant pour MARTINDALE (48) et BRODIE.

. L'injection de testostérone, sans effet chez la femelle, entraîne une augmentation de la fréquence ulcéreuse chez le rat mâle. Inversement, l'administration d'hormone femelle provoque une augmentation significative de cette fréquence dans les deux sexes (33).

* Le mécanisme même de l'ulcération repose sur deux phénomènes :

- Augmentation de l'attaque chlorhydropeptique, à rapprocher des constatations faites par DRAGSTEDT (23) sur des prisonniers : concentration acide plus élevée de 50 %, débit acide plus élevé de 65 % que chez le témoin.

- Réactions vaso-motrices, avec vaso-dilatation des capillaires muqueux.

II- Etudes pharmacologiques.

Ainsi défini qualitativement et quantifiable, l'ulcère de contrainte peut être utilisé pour tester les drogues, tant les substances anti-ulcéreuses que les psychotropes.

Les tests sont au nombre de quatre :

a- Test de protection globale, la protection étant calculée en pourcentage d'animaux porteurs de lésions, ou à partir d'un index, tenant compte, pour chaque animal, de l'étendue des lésions.

b- Test d'aggravation.

c- Test de cicatrisation.

d- Test de la pente de restriction.

1- Phénothiazines.

. FONTAN note l'effet protecteur de la chlorpromazine et de la méthapromazine à la dose de 20 mg/kg (contrainte de 7 heures), alors que la lévopromazine et l'acépromazine sont inefficaces.

. BONFILS et coll. (10) relèvent, à propos de la même chlorpromazine, l'absence de proportionnalité dans la relation dose-efficacité, contrairement à ce qu'ils ont pu observer pour d'autres drogues.

. A l'extrême, SINES (58) lui trouve un pouvoir aggravant, en utilisant une race sensible à la contrainte.

. La thioridazine, au contraire, donne des réponses harmonieuses, alors que la thiopropérazine est d'effet nul.

2- Dérivés de l'iminodibenzyle.

L'imipramine est la substance de beaucoup la plus efficace, la relation dose-efficacité étant excellente à partir de 5 mg/kg, aussi bien sur 7 heures que sur 24. Il ne faut toutefois pas oublier un certain pouvoir anticholinergique de cette molécule (22), qui ne semble pourtant pas intervenir dans son action protectrice.

3- D'autres substances psychotropes ont été signalées comme ayant un pouvoir protecteur dans l'ulcère de contrainte : la morphine, le procaldiol, le chlórdiazépoxide (d'action variable dans le temps et selon la dose).

Ulcère d'origine psychique, l'ulcère de contrainte apparaît ainsi, parmi les méthodes expérimentales, comme une des plus aptes à tester l'action pharmacodynamique des médications psychotropes.

Il est bien certain que cet ulcère expérimental

tal ne ressemble guère à l'ulcère rencontré chez l'homme. Mais la revue de la littérature, que nous allons entreprendre maintenant, nous permettra d'apprécier l'éventuel parallélisme d'action, entre la clinique humaine et l'expérimentation animale, des drogues psychotropes.

C/ - PSYCHOTROPES ET ULCERE GASTRO-DUODENAL.

1)- VARAY et coll. (60) ont étudié l'action de l'imipramine chez 25 malades porteurs d'affections gastro-duodénales variées : ulcères, gastrites, utilisant en règle le produit isolé, avec contrôle radiologique ou endoscopique, tubage et surveillance d'un à plusieurs mois.

Ils font un utile rappel des propriétés atropiniques de l'imipramine : action spasmolytique, mydriatique... Ces propriétés, parfois responsables de troubles minimes (sécheresse de la bouche, troubles du sommeil, sueurs, vertiges), devront inciter à une certaine prudence dans l'interprétation des résultats, comme nous l'avons vu plus haut.

- L'élément douloureux a disparu de façon rapide et spectaculaire 12 fois sur 21 ; dans 5 cas, l'amélioration a été incomplète. Il faut noter que l'administration de placebos, soit n'avait en rien soulagé les malades, soit s'était accompagnée d'une reprise des douleurs (selon qu'on les donnait initialement ou en relais).

- L'action sur les images radiologiques est moins nette. Aucune amélioration radiologique dans 3 cas ; disparition complète de la niche au cours du traitement dans deux cas (ulcères de la petite courbure). Dans tous les autres cas, modifications plus ou moins importantes, d'autant moins qu'il s'agissait d'une localisation bulbair et que la maladie était ancienne.

- Vis-à-vis du chimisme gastrique, les résultats ne sont pas concordants, puisque les auteurs observent aussi bien des cas où l'action fut dépressive que des cas où elle a été stimulante. Le mécanisme n'en serait donc pas une activité anti-sécrétoire ou anti-histaminique, mais une action au niveau des centres supérieurs.

L'amélioration quasi constante de la douleur, les résultats plus incertains et apparemment contradictoires sur le chimisme témoigneraient donc d'une double action, tant au niveau des synapses sympathiques ou parasympathiques qu'au niveau des centres supérieurs.

2)- La thiopropérazine a été utilisée par FELIX, GIROUD et OLIER (24) qui rapportent une série de 35 syndromes ulcéreux traités par cette médication, douée d'une importante action anti-émétique (anti-apomorphine) et catatonique, donc centrale, alors qu'elle est dépourvue de propriétés dites "sédatives".

Dans plus de la moitié des cas, il s'agissait de malades jeunes et d'ulcère récent (1ère ou 2ème poussée). 2 sur 3 des malades avaient déjà été traités par les thérapeutiques classiques ; pour 10 d'entre eux, seulement, la thiopropérazine était la première thérapeutique employée.

Dans la grande majorité des cas, les auteurs notent un contexte neuro-psychique particulier : surcharge émotionnelle, rupture avec les habitudes antérieures, fond mental fragile, souvent immature. Ainsi, 11 sur 15 sujets de 20 ans étaient des soldats du contingent effectuant leur service militaire en Afrique du Nord, deux avaient été recueillis par l'Assistance Publique. Parmi les autres, deux transplantés, quatre sous-officiers de carrière, cinq gendarmes...

Le facteur psychique n'était cependant pas toujours en cause : on notait ainsi un ulcère après

phénylbutazone, un après corticoïdes, un ulcère peptique...

Les résultats sur les signes fonctionnels sont remarquables, puisque, dans 29 cas sur 31, les douleurs disparaissent immédiatement ou en quelques jours, ainsi que les vomissements. Les altérations radiologiques montrent une plus grande stabilité : disparition de la niche 1 fois sur 5, réduction de sa taille et des signes indirects 1 fois sur 3. Il faut relever l'absence de parallélisme radio-clinique : la persistance d'une image ulcéreuse alors que les douleurs ont totalement disparu est relevée.

A moyen terme, l'action semble également bénéfique, puisque, dans 26 cas, aucune rechute douloureuse n'a été observée sur une période allant de 4 à 20 mois.

Les auteurs soulignent une "spécificité" d'action de la thiopropérazine, puisque les douleurs liées à une gastrite ou d'origine cancéreuse n'ont guère été soulagées.

L'action antalgique est donc le trait dominant de cette molécule, dans la poussée ulcéreuse. Extrêmement rapide et stable, elle s'oppose à la lenteur des médications classiques (pansements, anticholinergiques).

De telles constatations ont également été faites par BEL, MICHEL et GIRARD (4), sur une série de 18 malades. Mais ces auteurs ont procédé à une expérimentation animale dont les résultats ne vont guère dans le même sens (3).

Alors que l'action centrale semblait évidente, à la lumière des observations citées, l'étude expérimentale évoque plutôt une action périphérique.

L'ulcère était provoqué :

- soit par la méthode "de contrainte",
- soit selon la technique de SHAY (ligature

du pyllore),

- soit par injection de réserpine.

L'animal utilisé était le rat blanc Whistar, de 200 à 400 g (alors que BONFILS prenait comme référence des rats de moins de 200 grammes).

Les résultats sont les suivants :

a)- Ulcère de contrainte :

- aucune réduction de la fréquence ulcéreuse,
- mais forte atténuation des phénomènes vaso-moteurs.

b)- Ulcère par ligature du pyllore :

- pas de modification de la fréquence, du nombre ou de la répartition des ulcères, non plus que du volume de liquide gastrique recueilli,
- mais diminution de près de 50 % de l'acidité libre.

c)- Ulcère post-résérpinique :

- Réduction de la fréquence ulcéreuse, proportionnelle à la dose de thiopropérazine employée, et seulement quand elle est administrée simultanément à la réserpine par voie parentérale, l'imprégnation à court ou à long terme n'ayant aucun effet protecteur.

Comparant l'action de la thiopropérazine à celle d'autres substances, psychotropes ou non, dans de tels cas, les auteurs admettent que son impact n'est pas central mais périphérique, sur l'estomac lui-même, par un mécanisme encore mal défini.

3)- D. BIRNBAUM (5) a exploré, à son tour, les effets - expérimentaux et cliniques - du Diazepam, selon la méthode du "double aveugle".

Quelle que soit la voie d'administration (intraveineuse, sous-cutanée ou orale), il note un effet

anticholinergique sur la motilité gastrique, corroborant l'action inhibitrice sur la sécrétion gastrique, déjà expérimentalement observée.

Dans un second temps, il expose des rats au pylore lié à des stimulations optiques et sonores intermittentes. Sur les 20 rats du groupe témoin, 6 avaient plus de 5 lésions de type hémorragique ou ulcéreux, 12 en avaient moins de 5, 2 en avaient une muqueuse macroscopiquement indemne.

Chez les rats ayant préalablement reçu du Diazepam, les lésions (inférieures à 5) existaient 10 fois, alors que 9 rats étaient indemnes.

La même expérience fut faite, mais cette fois-ci sans ligature du pylore : on trouvait alors des lésions chez cinq des 10 rats témoins, mais seulement chez l'un des 10 autres "pré-traités".

De même, l'auteur a pu observer une réduction de la sécrétion acide après Diazepam, chez des malades ayant déjà subi une vagotomie et une pyloroplastie, suggérant ainsi que l'action inhibitrice sur les glandes sécrétrices n'emprunte pas la voie du pneumogastrique.

En outre, un groupe de 60 malades, porteurs d'ulcères jugés incurables médicalement, fut soumis au traitement par Diazepam en règle isolé. Une amélioration très nette des signes fonctionnels - douleurs, brûlures - fut constatée dans la quasi-totalité des cas, et ce pendant au moins 2 à 3 mois. La chirurgie, qui était souvent envisagée avant ce traitement, ne fut jamais employée.

4)- Tenant compte de l'action régulatrice du N-oblivon dans les interactions centre basilaire - cortex, MILSTEIN (50) l'a utilisé chez près de 120 malades pendant dix-huit mois. Les manifestations pathologiques digestives étaient variées, mais semblaient toutes pouvoir être rapportées à l'un des groupes suivants :

- petits nerveux,
- nerveux faux organiques,
- malades organiques à composante psychique principale (cas de la maladie ulcéreuse),
- malades organiques à composante psychique ordinaire.

Une amélioration nette fut constatée chez 3 malades sur 5. Le produit semble avoir agi en créant un "véritable barrage entre le choc émotionnel auquel le malade est soumis continuellement et les réactions viscérales neuro-végétatives susceptibles de déterminer des troubles digestifs".

5)- A la limite encore du sujet qui nous préoccupe, nous citerons l'emploi qui a été fait, en gastro-entérologie, d'un dérivé des dibenzo-azépines (46, 49), l'opipramol. Son action sur les fonctions végétatives, en particulier respiratoires, et sur l'hyperacidité gastrique, qu'il réduit, a été montrée expérimentalement par HAMMERL et PICHLER (28).

Il ressort des diverses publications que ce produit est d'une grande valeur comme médication d'appoint dans les affections digestives s'accompagnant de troubles psychiques. Mais une éventuelle activité élective sur les manifestations digestives elles-mêmes ne semble guère avoir été envisagée.

6)- Par contre, l'action protectrice du chlórdiazépoxide sur l'ulcère de contrainte, chez le rat, a été étudiée par HAST et collaborateurs (29). Elle paraît significative, le produit réduisant de plus de la moitié le pourcentage des ulcères provoqués. DASGUPTA et MUKHERJEE (21) relèvent le même effet protecteur expérimental sur l'estomac de lapins soumis à électrochocs, mais ayant reçu des injections intra-péritonéales du produit préventivement. Parallèlement, ils observent une absence d'éosinopénie après stress, supposant ainsi un antagonisme entre ACTH et Chlórdiazépoxide (qui préviendrait la décharge surrénalienne, génératrice de lésions gastriques).

De nombreuses associations médicamenteuses ont été réalisées avec ce produit, notamment par l'adjonction d'antispasmodiques ou anticholinergiques (bromure de clinidium). Mais, là encore, si l'on voit bien l'avantage que l'on a voulu obtenir en clinique d'une telle association (59), l'intérêt théorique pour nous en est faible.

EN RESUME :

L'interpénétration psyche-soma, responsable de bien des manifestations pathologiques, est flagrante dans le domaine des maladies de l'appareil digestif, et en particulier dans la maladie ulcéreuse.

Vouloir faire intervenir, à titre thérapeutique, les médications psychotropes est donc pleinement justifié, pour tenter de s'attaquer à un autre chaînon, peut-être plus essentiel, que celui visé par les traitements habituels (atropiniques, pansements, etc...).

L'existence de méthodes expérimentales rigoureuses, tel l'ulcère de contrainte, favorise l'étude de l'efficacité, vis-à-vis de l'ulcère, de drogues ayant déjà fait leur preuve dans d'autres domaines.

Il en est dont le mode d'action est central (imipramine, chlordiazépoxide). D'autres agissent directement au niveau de l'estomac (thiopropérazine).

La revue des travaux effectués n'est pas exhaustive, mais a été entreprise pour souligner une tendance thérapeutique, un certain mode de pensée.

DEUXIEME PARTIE

~~CHIMIE ET PHYSIOLOGIE~~

A/ - LE SULPIRIDE.

SITUATION CHIMIQUE & DONNEES EXPERIMENTALES.

L'utilisation du Sulpiride dans la maladie ulcéreuse relève du même ordre d'idées.

A)- EFFETS BIOLOGIQUES.

I - Le Sulpiride ou N- [(éthyl-1 pyrrolidinyl-2) méthyl] méthoxy-2 sulfamoyl-5 benzamide (32), est caractérisé par son importante action antagoniste à l'égard du vomissement provoqué chez le chien par l'apomorphine, critère noté dès 1957 par certains auteurs (17), auquel est liée l'activité thérapeutique psychiatrique d'un produit.

LAVILLE et MARGARIT (37) ont opposé le Sulpiride aux divers agents émétisants chez le chien : apomorphine, alcaloïdes dihydrogénés de l'ergot, lanatoside C; sulfate de cuivre. Ceux-ci se divisent en deux catégories (53) : ceux actifs par voie orale (sulfate de cuivre) et ceux agissant par voie parentérale. Leur mécanisme d'action est différent (13).

Il existe, à côté du centre bulbaire émétisant excitable directement par des influx nerveux d'origine viscérale ou corticale, une zone chimio-sensible, située sur le plancher du quatrième ventricule, surnommée "Emetic chemoreceptor trigger zone" (CTZ).

La CTZ fonctionnerait comme la détente d'une arme à feu vis-à-vis du centre de vomissements (62-63). Elle est stimulée directement par certaines substances introduites par voie veineuse (tels l'apomorphine, les alcaloïdes de l'ergot) (64), que l'on peut ainsi considérer comme des agents émétisants centraux. A l'opposé, le sulfate de cuivre, et à faible dose, n'agit pas sur la zone chimio-sensible: c'est un agent émétisant périphérique.

Il ressort de cette expérimentation que le Sulpiride protège contre les vomissements provoqués par l'apomorphine et les dérivés dihydrogénés de l'ergot (Cf. Tableau I en annexe), mais guère contre ceux produits par le sulfate de cuivre. Son action se situerait donc au niveau de la CTZ (trigger zone).

En outre, comparativement à l'activité anti-apomorphine de certaines phénothiazines, le Sulpiride est 142 fois plus actif que la Chlorpromazine par voie sous-cutanée, et 166 fois plus actif par voie orale. Son activité est très voisine de celle de la Thiopropérazine, un des plus puissants antagonistes expérimentaux de l'apomorphine actuellement connus (Cf. Tableau II en annexe).

Il est environ 5 fois plus actif que le Métoclopramide comme antagoniste des vomissements provoqués par l'apomorphine et l'hydergine, et sa durée de protection est plus longue.

Mais, contrairement au Métoclopramide, il est à peu près inactif dans la prévention et le traitement des manifestations émétisantes dues aux digitales (16).

II - Ses effets neurologiques centraux (38) sur l'animal d'expérience sont faibles ou nuls (malgré sa valeur dans certaines affections psychiatriques) (12). On n'observe pas de propriétés sédatives (dépressives centrales, anticonvulsivantes, analgésiques, stimulantes, anesthésiques locales),

après les différents tests spécifiques (à la mescaline, à la tryptamine, à la morphine, à la nicotine, à l'amphétamine, à la sérotonine - crise convulsive expérimentale par courant électrique, crise chimique, crise audiogène chez la souris sensibilisée par l'isoniazide).

De même, dans le domaine neuro-végétatif (systèmes sympathique et parasympathique, activités anti-sérotonine, anti-histaminique), son pouvoir est à peu près nul. Il n'existe pas d'action sur le système cardio-vasculaire. Cet ensemble de caractères négatifs explique la bonne tolérance clinique du Sulpiride, comme nous le verrons plus loin.

N.B.- Rappelons brièvement les observations de BORENSTEIN (12) sur l'intérêt de cette molécule en psychiatrie. Il administre le produit à 320 malades, à une posologie bien supérieure à celle utilisée en gastro-entérologie : en moyenne 300 mg I.M. (de 100 à 800) et 600 mg per os (de 100 à 1.500 mg).

Les cas traités présentaient toute la gamme des troubles psychiatriques :

- mélancolies et dépressions autres,
- agitation de type maniaque,
- psychoses délirantes aiguës ou chroniques non schizophréniques,
- délires paranoïdes,
- états schizophréniques avérés,
- troubles du comportement et du caractère.

Obtenant des succès chez 60 p. 100 de ses malades, BORENSTEIN définissait le Sulpiride comme "stimulant de l'humeur et de la vigilance", les meilleurs résultats étant relevés dans les processus délirants :

- action globale, rapide et complète, dans les psychoses aiguës type bouffées délirantes ;
- action hallucinolytique dans les psychoses délirantes chroniques ;
- action remarquable dans les états schizophréniques chroniques, sur la reprise du "contact vital".

De classification difficile parmi tous les psychotropes, il n'offre que trois caractères sur les cinq requis par DELAY pour les neuroleptiques :

- . réduction des troubles psychotiques,
- . effets sous-corticaux primordiaux,
- . production de syndromes d'encéphaliques.

Quelques effets secondaires furent, en effet, notés :

a- Syndromes extra-pyramidaux :

essentiellement, syndromes hyperkinétiques,
plus rarement, syndromes dyskinétiques
ou excito-toniques paroxystiques.

b- Troubles d'encéphalo-endocriniens :

aménorrhée, galactorrhée,
tendance à la prise de poids.

c- Syndromes d'excitation psychomotrice :

en règle modérée, conséquence directe de son action
sur l'humeur et la vigilance.

Le Sulpiride représente ainsi un "neuroleptique incisif d'action rapide à composante thymo-analeptique importante" avec nette dissociation entre les effets thérapeutiques et les effets secondaires, minimes.

III - Quel est le mode d'action du Sulpiride dans la maladie ulcéreuse ?

L'étude de son action éventuelle sur certains ulcères expérimentaux (ulcères de contrainte, post-résérpiniques) montre qu'il est sans effet. Ce n'est pas là une nouveauté, puisque BEL (3) l'a déjà mis en évidence avec la Thiopropérazine.

Une nouvelle étude, entreprise par LA BARRE (36), comportait les techniques suivantes :

- méthode de Shay (ligature pylorique),
- électrisation intermittente de 24 heures,
- hypersécrétion gastrique post-insulinique,
- enregistrement de l'action excito-motrice.

chez le rat éveillé.

Il est apparu que le Sulpiride exerçait une action protectrice dans 49 % des cas (ulcères provoqués selon la méthode de Shay) : action non seulement anti-ulcéreuse, mais aussi diminution, dans un pourcentage non négligeable, du volume de suc sécrété, et réduction de l'acidité du liquide gastrique.

Dans le cas d'ulcères déclenchés par électrisation intermittente, l'action du Sulpiride fut bénéfique dans 87 % des cas.

Mais il n'avait guère modifié la réaction hyper-sécrétoire et hyperacide consécutive à l'hyperglycémie provoquée, stimulation faisant intervenir des mécanismes hypothalamiques.

Accessoirement, la méthode activométrique révélait, à une certaine dose, l'action excito-motrice du Sulpiride, raison de résultats favorables en thérapeutique psychiatrique.

CORNET et GRIVAUX (16), après les travaux de LONG et FRENCH (42), de LEONARD (40) sur l'influence de l'hypothalamus sur la physiologie gastrique, ont précisé le mode d'action du Sulpiride. Nous y reviendrons après un rappel succinct des relations hypothalamo-gastriques (45).

B)- RELATIONS HYPOTHALAMO-GASTRIQUES.

Suggérées dès 1932 par CUSHING (20), elles ont été précisées depuis par un grand nombre de travaux expérimentaux. Mais leur complexité explique la diversité dans l'interprétation des résultats et la difficulté de concevoir le rôle exact de l'hypothalamus.

La stimulation de l'hypothalamus antérieur entraîne une exagération du péristaltisme, de la sécrétion et de la vaso-motricité gastriques. C'est l'inverse qui est observé après stimulation de l'hypothalamus postérieur. L'excitation ou la destruction expérimentales de la région antérieure peuvent déterminer des hémorragies digestives, alors que l'on a plutôt tendance à observer des ulcérations en cas d'atteinte des régions postérieures.

L'hypothalamus antérieur serait le siège d'un centre parasympathique, dont le pneumogastrique est à la fois la voie afférente et la voie efférente (90 % de ses fibres sont sensorielles). La non observation des phénomènes décrits plus haut (exagération du péristaltisme, etc...) après vagotomie double ou atropinisation renforce cette hypothèse.

Et l'hypothalamus postérieur serait assimilable à un centre sympathique, dont la voie est moins bien connue.

Outre ces voies nerveuses, sympathique et parasympathique, existerait une voie humorale, comme l'a observé KOSENKO (34) : après vagotomie et sympathectomie, la stimulation hypothalamique entraîne toujours une réponse sécrétoire.

Nous pouvons résumer comme suit les connexions supposées entre hypothalamus et estomac :

a- Voie parasympathique : hypothalamus antérieur - noyaux du pneumogastrique.

b- Voie sympathique : hypothalamus postérieur - sympathique - rameaux gastriques du sympathique.

c- Axe humoral : hypothalamus postérieur - antéhypophyse - ACTH - hormones cortico-surrénales.

d- Catécholamines :

Sécrétées par la médullo-surrénale ,
agissant sur l'estomac ;

Sécrétées directement par le tissu céré-

bral et agissant également sur l'estomac ;

Sécrétées par la médullo-surrénale ,
agissant sur l'hypothalamus postérieur pour déclen-
cher l'axe hypothalamo-surrénal.

Ces deux centres importants ne sont pas seuls
en cause.

Les centres de la faim et de la satiété, médians
et latéraux, interviennent également dans la commande
de la sécrétion et du péristaltisme gastriques. Inhi-
bition quand le centre de la satiété est stimulé par
la distension gastrique ou l'hyperglycémie, augmenta-
tion après hypoglycémie.

Nous concluons cet exposé en rappelant que, à
côté de l'hypothalamus, différents centres corticaux
ou sous-corticaux interviennent dans la commande des
phénomènes étudiés.

L'intervention de ces centres a pu être démon-
trée tant expérimentalement qu'en clinique humaine.

Procédant à une revue systématique de la litté-
rature, HILLEMAND (31), dans sa thèse de 1955, montre
que toute altération du système nerveux central
(tumorale, vasculaire, traumatique ou infectieuse)
peut avoir un retentissement sur la sphère digestive :
hémorragies, ulcérations ou troubles fonctionnels
variés.

La répercussion est plus nette pour certaines
localisations des processus pathologiques :

- surface orbitaire du lobe frontal,
- entre le cortex moteur et les aires fronta-
les granulaires,
- gyrus cingulaire,

correspondant à des centres végétatifs, dont la voie
afférente comporte des fibres issues de l'hypothala-
mus, avec ou sans relais thalamique ; la voie efféren-
te se compose de fibres :

- cortico-striées,
- cortico-thalamiques,
- cortico-hypothalamiques,
- cortico-bulbo-spinales,

le plus important étant peut-être le cortex du lobe frontal, aire de projection des produits d'activité de l'hypothalamus.

Le rôle inhibiteur, sur le tractus digestif, du cortex préfrontal a été suggéré par FULTON (26). Ainsi, la lobotomie préfrontale peut-elle entraîner des vomissements, des syndromes perforatifs, une augmentation du péristaltisme, par suppression de cette inhibition.

Cependant, les conclusions des différents travaux expérimentaux quant au mode d'action de ces centres sont contradictoires : des phénomènes autres que nerveux, endocriniens par exemple, pourraient être en cause.

°
° °

Les travaux de CORNET et GRIVAUX (16) ont porté sur les modifications de la motricité et de la sécrétion gastriques après Sulpiride.

L'action motrice est objectivée aisément par radiocinéma et techniques radiologiques classiques. Son efficacité, après prise orale ou injection parentérale, est excellente ou bonne. Elle est nulle dans moins de 1 % des cas pour les auteurs, ainsi que dans la statistique de WATTEZ et BAUT (65) portant sur près de 600 cas.

L'action est électivement gastro-duodénale, inexistante sur l'oesophage et le colon ; observée 30 à 50 minutes après injection du produit, elle persiste après section des vagues, mais disparaît chez les malades soumis à l'atropine.

L'action sur la sécrétion gastrique a été étudiée par le tubage avant et après stimulation par l'histamine et après administration de Sulpiride pendant une durée variable (1 à 2 mois).

a- Sur 9 malades ayant un débit chlorhydrique initial en 60 minutes compris entre 5 et 15 mEq,

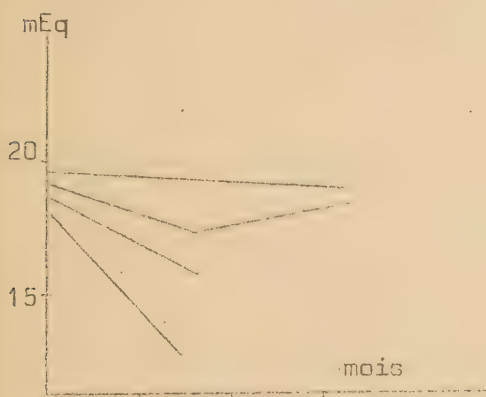
5 ont présenté une réduction importante du débit HCl; trois n'ont pas montré de variations significatives. Dans l'un des cas, enfin, le débit a augmenté (en un an de traitement).

b- Quatre des malades ayant un débit compris entre 15 et 20 mEq ont vu celui-ci s'abaisser notablement après traitement.

c- Parmi les 12 patients dont la chlorhydrie initiale était supérieure à 20 mEq, il a été noté une réduction d'importance variable chez 10 d'entre eux. Mais de nouveaux tubages ont objectivé une reprise de la sécrétion acide.

Tout se passe donc comme si, après une première réponse favorable, se produisait un phénomène d'accoutumance.

Les tableaux suivants résument les variations observées.



B/ - SULPIRIDE ET ULCERE.

Depuis 1964, de nombreux auteurs ont utilisé le Sulpiride dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux. Avant de développer les observations recueillies dans le Service du Professeur J. RISTEL-HUEBER, au Centre Hospitalier de Saint-Denis (55), nous considérerons les différents travaux publiés jusque là.

I. - REVUE DE LA LITTÉRATURE.

1) - La statistique de CORNET et GRIVAUX (16) porte sur 61 observations, recueillies pendant une période allant parfois jusqu'à 3 ou 4 ans. Elle se décompose ainsi :

- Ulcère du bulbe duodénal : 46 cas (dont 39 hommes et 7 femmes)
- Ulcère gastrique : 11 cas (10 hommes, 1 femme)
- Ulcère peptique :
 - . après vagotomie double et gastro-entérostomie
 - . après gastro-entérostomie simple.
- Ulcère traité et opéré cicatrisé : 2 cas.

L'action a été remarquablement bénéfique sur les douleurs dès les premiers jours du traitement, dans la grande majorité des cas. La plupart des malades avaient un long passé ulcéreux, et les différentes médications utilisées jusque là (atropiniques, pansements, vitamine C, voire même sédatifs nerveux) s'étaient avérées inefficaces.

Après une dose d'attaque de 150 mg par jour poursuivie deux semaines environ, le traitement d'entretien se faisait à raison de 100 mg quotidiennement.

. Dans 39 cas (sur 46) d'ulcère du bulbe duodénal, l'amélioration clinique s'accompagnait d'une

régression en règle importante des images radiologiques.

La sécrétion acide de ces malades a été étudiée avant et après traitement (voir supra). Les auteurs notent, dans les meilleurs cas : une diminution à jeun de la sécrétion chlorhydrique et, après histamine, un débit acide diminué.

. Cinq cas d'ulcère de l'estomac avaient une symptomatologie douloureuse et des lésions radiologiquement visibles persistantes malgré les thérapeutiques (classiques) antérieures. L'administration de Sulpiride entraîna chez ces malades une nette amélioration clinique et radiologique. Tentée comme ultime recours avant la chirurgie, elle avait permis d'éviter une solution mutilante.

. Des échecs thérapeutiques furent néanmoins observés. La persistance des douleurs chez des malades porteurs de lésions importantes conduisit à l'intervention chirurgicale. Mais l'emploi du Sulpiride avait parfois obtenu une sédation temporaire qui, ne faisant que reculer l'échéance chirurgicale, permettait une intervention dans de meilleures conditions. Ce fut notamment le cas pour les deux ulcères peptiques post-opératoires.

Le jugement des auteurs sur l'action à long terme du Sulpiride est tempéré. Mais ils considèrent qu'à court terme, les résultats sont remarquables sur la crise douloureuse.

2)- ALBOT et BOISSON (1) arrivent à une conclusion analogue après avoir traité et suivi 50 malades, dont 47 étaient porteurs d'un ulcère gastro-duodéal caractérisé.

Les données suivantes rendent compte du siège de la lésion et de l'ancienneté de la maladie :

a- Ulcère duodéal	33 cas
Ulcère pylorique	7 cas
Ulcère gastrique	7 cas

b- Moins d'un an	10 cas
Entre 1 et 5 ans	11 cas
Entre 6 et 10 ans	19 cas
Plus de 10 ans	10 cas.

Les critères d'efficacité retenus étaient :

- d'une part, l'effet antalgique immédiat,
- d'autre part, la prévention des poussées ultérieures.

Là encore, le traitement, utilisé en général isolément, succédait à des thérapeutiques antérieures qui s'étaient avérées inefficaces.

. L'action antalgique immédiate fut constatée dans 60 % des cas. Partielle chez 8 % des malades, elle était nulle ou douteuse dans moins du tiers des cas restants. L'analyse des résultats en fonction du siège témoigne de la plus grande résistance de l'ulcère pylorique au traitement médical.

. L'action préventive sur les poussées ultérieures n'a été étudiée que chez 5 malades, suivis deux ans. Les auteurs constatent un résultat excellent dans les 5 cas. Mais il faut tenir compte du génie évolutif propre de la maladie ulcéreuse, et l'on sait que les périodes d'accalmie séparant deux crises peuvent être spontanément très longues.

. La statistique comporte enfin, à côté des résultats brillants, un cas de rechute (ulcère duodénal) malgré un an de traitement régulièrement suivi.

3)- L'étude de KRESSMANN, de MONTGOLFIER et BERNARD (35) a porté sur 45 syndromes épigastriques :

- 36 ulcères gastro-duodénaux,
- 9 syndromes épigastriques.

Après 10 jours de traitement par voie parentérale, sans l'association d'aucune autre thérapeutique anti-ulcéreuse, le relais a été pris par la voie orale.

* Ont ainsi été traités :

- 13 ulcères gastriques, dont :

- . 7 ulcères de la portion verticale de la petite courbure,
- 2 ulcères de la portion horizontale,
- 4 ulcères de l'angle.

Dans tous les cas, la sédation a pu être obtenue complète en quelques jours, sauf dans 2 cas d'ulcère compliqué (perforation et hémorragie). Tant les douleurs que les vomissements (quand il y en avait auparavant, soit 5 fois) ont disparu. Sur 6 ulcères suivis radiologiquement, la régression de la niche a été totale 4 fois, incomplète 2 fois.

- 23 ulcères duodénaux, dont 8 compliqués (sténose pylorique, hématomésés, récurrence post-opératoire). Il a été observé :

- . 1 échec,
- . 1 guérison spontanée (fin d'une poussée évoluant depuis un mois),
- . 2 améliorations incomplètes,
- . disparition complète des douleurs 9 fois sur 12 en milieu hospitalier, et 2 fois en ambulatoire,
- . sur 2 cas de sténose pylorique compliquant un ulcère duodéal, l'amélioration (franche) n'a été obtenue qu'une fois (sténose débutante).
- . L'interprétation des cas restants est plus malaisée, la part revenant au Sulpiride étant difficile à isoler.

- 8 sur 9 des syndromes épigastralgiques ont parfaitement réagi, quant à la douleur, au traitement. Leur étiologie était variable : suites d'intervention chirurgicale pour ulcère, pancréatite récidivante chez un ancien gastrectomisé (souffrant malgré un mois de traitement par les anti-enzymes), gastrite.

* Dans 75 % des cas traités, l'action sur la douleur a été excellente, incomplète dans 15 % des

cas, nulle dans 10 %.

La rapidité de l'involution de l'image radiologique, par contre, ne semble pas avoir été modifiée.

4)- LEGRE, TRONCONI et LAFON (39) ont utilisé la méthode du "double aveugle" chez 20 des 40 malades qu'ils ont suivis. Sur 30 malades ayant effectivement reçu le produit :

- 18 fois fut notée une sédation complète de la poussée,
- 8 fois, une sédation partielle,
- 4 échecs.

Dans les cas favorables, la douleur a cédé après 3,5 jours en moyenne, donc plus vite qu'avec les thérapeutiques usuelles. L'intérêt de l'expérience réside dans le fait que les malades, suivis en consultation, n'étaient guère coupés de leur milieu social habituel.

Il aurait été instructif de savoir comment avaient réagi les patients prenant du placebo, comparativement aux autres. Mais les auteurs ne le précisent pas.

5)- Dans son étude (61), VOISIN a testé:

- 22 ulcères gastro-duodénaux,
- 5 cas de pancréatite chronique,
- 3 sujets ayant des troubles dyspeptiques, avec terrain névrotique,
- 1 sujet gastrectomisé.

* La localisation ulcéreuse était :

- 8 fois gastrique :

- petite courbure, portion horizontale .. 4 cas
- petite courbure, portion verticale 2 cas
- angle 1 cas
- face postérieure de la grande courbure. 1 cas

- 14 fois duodénale :

- bulbe 13 cas
- genu superius 1 cas.

* L'ancienneté de la maladie ulcéreuse :

. inférieure à 1 an	8 cas
. de 1 à 3 ans	4 cas
. de 5 à 8 ans	6 cas
. de 10 à 20 ans	4 cas.

Dans tous les cas, le syndrome ulcéreux était typique, s'accompagnant de vomissements intermittents sans sténose pylorique chez 6 malades, de constipation dans la moitié des cas.

On notait 4 fois des complications : 1 perforation inaugurale, 3 hémorragies en cours de poussée.

Quant au tubage gastrique avec épreuve à l'histamine, il montrait une hyperchlorhydrie 9 fois (ulcus duodénal), 2 fois une normochlorhydrie et 3 fois une hypochlorhydrie (ulcus gastrique). Il n'est pas fait mention de tubages de contrôle après guérison de la poussée douloureuse. CORNET et GRIVAUX ont déjà montré qu'en définitive, la sécrétion gastrique n'est pas influencée de façon significative par le Sulpiride : il aurait été intéressant de savoir quelles furent, ici, les éventuelles variations de la chlorhydrie.

Le traitement par Sulpiride dura de 5 à 20 jours. Utilisé seul dans 5 cas, le produit fut associé à d'autres médications (oxyferriscorbone, atropine, vitamine C, pansements), les autres fois après un délai variable.

Employé seul, le Sulpiride entraîna une sédation de la douleur :

- en 5 jours : 2 fois,
- en 8 jours : 2 fois,
- en 10 jours : 8 fois,
- 5 fois, par contre, il fallut associer

ou substituer d'autres thérapeutiques pour obtenir un résultat satisfaisant en 10 à 20 jours. Le délai fut le même lorsque le produit était administré d'emblée en association.

La tentative est donc pleinement concluante

12 fois sur 17, 5 cas n'étant que peu interprétables.

Quant à la part du produit dans la régression ou la disparition des images radiologiques, elle est d'appréciation difficile.

L'auteur note enfin une action antalgique intéressante dans 4 cas de pancréatite, mais sans en tirer de conclusion.

6)- La statistique de MALAMUD (44), portant sur 34 malades, ne concerne qu'une période relativement courte (3 mois au maximum).

Comme précédemment, la localisation duodénale de l'ulcère prédomine : 30 cas, et seulement 4 cas d'ulcère gastrique. En dehors de 5 cas de moins d'un an, la plupart évoluaient depuis en moyenne 9 ans. Dans la grande majorité des cas, des thérapeutiques variées avaient déjà été utilisées.

15 fois, vomissements et (ou) constipation s'associaient aux douleurs, toujours présentes. En outre, dans 21 cas, existaient des troubles psycho-affectifs se manifestant par angoisse, anxiété, insomnie, irritabilité, perte de l'appétit.

Les résultats globaux sont satisfaisants dans 31 cas, dont 18 très bons, nuls dans les 3 autres.

L'amélioration ne commençait à se manifester en règle qu'au bout de 8 à 15 jours.

Les douleurs ont totalement disparu dans 15 cas, ont très nettement diminué 10 fois, et ont été qualifiées d'atténuées dans les cas restants. Si la constipation, 11 fois présente, n'a guère été modifiée, les vomissements ont diversement réagi : disparus 3 fois, modérés 3 fois, ils ont persisté dans 3 autres cas (en particulier en cas de sténose pylorique compliquant un ulcère ancien).

Enfin, parallèlement à une amélioration de l'état général, fut notée une transformation psychologique, allant dans le sens d'une disparition des perturbations initialement observées.

L'évolution radiologique, là encore, ne rend compte d'aucun effet propre au Sulpiride : amélioration dans 3 cas récents, déformations persistantes dans 12 cas d'ulcères anciens.

Il nous faut reconnaître, avec l'auteur, que la courte durée d'observation des malades restreint la portée de cette statistique, concernant une maladie aussi capricieuse dans ses poussées que la maladie ulcéreuse.

7)- Nous devons à l'obligeance de M. le Professeur Agrégé NENNA 11 observations de malades traités par le Sulpiride au Centre Hospitalier de Poissy.

Ils se répartissent en 10 hommes et 1 femme, âgés de 26 à 47 ans.

1 fois, il s'agissait d'une gastrite avec bulbite, mais sans niche individualisée ; 8 fois, d'un ulcère duodénal ; 1 fois, d'un ulcère de la petite courbure ; 1 fois, d'un ulcus pylorique.

Certaines observations méritent d'être détaillées :

* M. REI... R., 43 ans - Ethylique au passé médical chargé : tuberculose pulmonaire en 1952, syphilis sérologique, polykystose rénale, ayant entraîné de nombreuses hospitalisations. Il est réadmis en 1968, cette fois pour un ulcus typique de la petite courbure. Le syndrome douloureux va rapidement céder, et le contrôle radiologique fait après trois semaines de traitement parentéral par le Sulpiride isolé objective une disparition de la niche.

Le malade sera revu un an après pour un nouvel épisode de douleurs atypiques ; la gastroscopie

montrera une gastrite érythémateuse catarrhale, avec persistance d'une petite ulcération sur la petite courbure, d'aspect bénin.

* M. DAN...., 39 ans : La maladie s'est révélée en 1963 par un syndrome perforatif. Il est revu en Mars 1968 pour une récidive douloureuse. Le produit lui sera administré par voie I.V. pendant un mois, mais sans résultat. Quelques mois plus tard, en Septembre 1968, après échec du traitement classique, il faudra opérer (vagotomie + pyloroplastie, pour ulcus du canal pylorique).

* L'observation suivante concerne une femme de 40 ans, hospitalisée pour une deuxième poussée hyperalgique (d'un ulcus bulbaire) suivant une cure d'amaigrissement. La première crise douloureuse s'était produite 5 à 6 ans auparavant, s'accompagnant de vomissements abondants et de troubles psychiques importants ; le traitement administré alors n'est pas précisé.

Elle va prendre 3 gélules par jour pendant 2 mois, avec un sel de bismuth, et les douleurs vont s'amender. Mais surtout, elle présentera durant ces deux mois une aménorrhée qui ne disparaîtra qu'à l'arrêt du traitement.

On constate, sur les 11 ulcères traités, 2 échecs, 1 résultat incomplet, 8 guérisons (de la poussée douloureuse).

Encore, parmi les succès, faut-il considérer que 3 succès ont été obtenus alors que le Sulpiride venait compléter un traitement à base d'atropine pendant une semaine. 3 fois, était associé soit un pansement gastrique, soit un antalgique majeur (injectable ou en suppositoires).

L'un des échecs s'est soldé par une intervention chirurgicale. Dans l'autre cas, le relais par les médications habituelles a permis de juguler la poussée douloureuse.

8)- L'étude de GIRARD et coll. (37) porte sur 37 malades (9 hommes et 28 femmes), les uns suivis en ambulatoire, les autres hospitalisés. Des pansements gastriques ont parfois été adjoints au traitement oral, mais il n'y a jamais eu association avec des atropiniques ou des neuroleptiques.

La répartition des ulcères est la suivante :

- 15 ulcères gastriques,
- 18 ulcères bulbaires,
- 1 ulcère post-bulbaire,
- 3 ulcères doubles.

L'action la plus remarquable est celle sur la douleur, tous les malades sauf un ayant cessé de souffrir en moins de trois jours dans les ulcères bulbaires, la sédation étant un peu plus longue à obtenir dans les localisations gastriques.

L'action anti-émétique est aussi satisfaisante que l'action antalgique.

Radiologiquement, sur 22 cas contrôlés :

- régression totale des lésions : 6 fois,
- régression importante : 7 fois
- régression modérée : 3 fois
- absence de modification : 6 fois

Le contexte psychique, chaque fois qu'il était notable, a été favorablement influencé.

Enfin, la tolérance d'ensemble a été bonne.

9)- FELIX et coll. (24 bis) ont administré le Sulpiride à 48 malades (dont 3 femmes) se répartissant en :

- 42 ulcéreux :
 - . ulcère duodénal : 36 fois
 - . ulcère gastrique : 6 fois
- 6 syndromes douloureux épigastriques, dont 1 cancer.

Dans les cas d'ulcère, la maladie était récente 13

fois ; 29 fois, il s'agissait de malades déjà traités à de multiples reprises.

La symptomatologie comportait, parmi les caractères importants :

- 5 fois, une poussée hyperalgique,
- 12 fois, des vomissements,
- 7 fois, des hémorragies.

Enfin, la répartition des malades selon leur âge s'établit ainsi :

- . 20 ans : 8 patients
- . 20 à 40 ans : 23 patients
- . 40 à 60 ans : 16 patients.
- . 1 sujet de 72 ans.

La plupart des malades ont été réhospitalisés, puis suivis régulièrement en consultation.

Avec un recul de 6 mois à un an, les auteurs obtiennent :

- Dans les ulcères duodénaux :
 - . 27 excellents résultats,
 - . 7 très bons,
 - . 1 valable,
 - . 1 échec ;
- Dans les ulcères gastriques :
 - . 3 excellents,
 - . 2 très bons,
 - . 1 échec.

soit, pour les 48 malades, 31 excellents résultats et 4 échecs. C'est la douleur qui réagit le mieux au produit (sauf dans le cas de cancer gastrique, ce qui conduit les auteurs à suggérer l'utilisation du Sulpiride comme test thérapeutique). Les vomissements ont cédé 11 fois sur 12, les hémorragies 5 fois sur 6.

Les modifications radiologiques sont semblables à celles obtenues par les médications classiques.

Quant à la tolérance au produit, elle est dans l'ensemble excellente.

II - Nous allons considérer, pour clore cette revue générale, les observations recueillies dans le Service de M. le Professeur J. RISTEL-HUEBER, au Centre Hospitalier de Saint-Denis.

Elles concernant 43 malades dont tous, sauf un, furent hospitalisés. La situation géographique particulière de notre Service explique que, dans plus de la moitié des cas, il s'agit de transplantés de provenances diverses : 2 Yougoslaves, 5 Portugais, 16 Nord-africains. L'âge des malades va de 19 à 76 ans :

- Moins de 20 ans	:	1
- De 20 à 30 ans	:	11
- De 30 à 40 ans	:	11
- De 40 à 50 ans	:	11
- De 50 à 60 ans	:	4
- Plus de 60 ans	:	5

N'ont été soumis au traitement que les ulcères gastro-duodénaux patents (vérifiés radiologiquement). Ils se décomposent ainsi :

- Ulcères duodénaux : 30 cas, soit :
 - . ulcère du bulbe : 28 cas
 - . ulcère duodénal post-bulbaire : 2 casse répartissant entre 29 hommes et 1 femme.
- Ulcères gastriques : 9 cas (6 hommes et 3 femmes), dont :
 - . ulcère de la petite courbure gastrique : 7 cas
 - . ulcère pylorique : 2 cas
- Ulcères peptiques post-opératoires: 4 cas.

L'ancienneté de la maladie ulcéreuse ne peut être précisée dans 6 cas, en raison de l'obstacle linguistique. Dans les autres cas, elle remontait à :

- . moins d'un an : 10 fois (7 fois, il s'agissait d'une première poussée),
 - . 1 an : 8 cas
 - . 1 à 5 ans ... : 12 cas
 - . 5 à 10 ans .. : 6 cas
 - . Plus de 10 ans: 1 cas.

La poussée qui avait motivé l'hospitalisation réalisait le plus souvent un tableau douloureux, s'accompagnant dans 15 cas de vomissements d'importance variable. 5 fois, il s'agissait de formes compliquées : d'hémorragies (3 cas), de perforation (2 cas).

Lors des poussées antérieures, les thérapeutiques classiques (atropinique, oxyferriscorbone, pansement, vitamine C) avaient souvent été employées, sans qu'il soit toujours possible d'en préciser le détail. Mais soit leur efficacité était nulle, soit elles ne procuraient qu'un soulagement de brève durée. Dans un seul cas, on notait un intervalle de 4 ans entre deux crises.

MODALITES PRATIQUES *****

Notre étude ne porte en général que sur un temps limité, de quelques semaines à deux mois; aussi bien ses résultats ne concernent-ils que la poussée et non la maladie elle-même pour laquelle une durée d'observation bien supérieure serait nécessaire. Certaines observations de malades suivis en externe nous permettent cependant d'apprécier l'évolution quelques mois à un an après le traitement de la poussée. Nous y reviendrons plus loin.

L'association à d'autres médications fut pratiquée le moins souvent possible :

- avec un pansement gastrique : 14 fois (souvent en fin de traitement, d'ailleurs),
- avec oxyferriscorbone ou vitamine C intraveineuse : 4 fois.

La phase initiale du traitement comportait l'administration du produit par voie intra-musculaire, en règle deux ampoules de 100 mg. Parfois, de 300 mg la posologie ne fut portée qu'une fois à 400 mg. Après une moyenne de 15 jours (minimum 5 jours, maximum 47

jours), le relais était pris par la voie orale, sous forme de gélules ou de soluté.

RESULTATS

1)- Ulcère du bulbe duodénal : 28 cas.

En voici les observations résumées :

= Observation 1 - M. BAI... M., 27 ans, manoeuvre, souffre depuis un an de douleurs post-prandiales semi-tardives, pour lesquelles il a pris des médications diverses, non précisées. Les radiographies faites à l'entrée révèlent une niche centro-bulbaire, entourée d'un halo d'œdème. Après une semaine de traitement parentéral et 11 jours de prise orale, les douleurs n'ont que partiellement cédé. Le malade, instable psychologiquement, sort alors contre avis médical.

= Observation 2 - M. LER..., 37 ans, livreur, a été opéré en Février 1968 pour perforation d'un ulcus gastrique : une simple suture a alors été pratiquée. Il revient un an après, pour des douleurs post-prandiales : la radio montre qu'il s'agit, cette fois, d'un ulcère centro-bulbaire typique, alors que, sur les clichés de 1968, le bulbe était normal. La sédation, obtenue après une semaine de traitement parentéral, se poursuit au bout de trois semaines de traitement par gélules seules. Revu un mois plus tard, le malade va bien.

= Observation 3 - M. ANT..., 33 ans. C'est la première poussée douloureuse d'un ulcus centro-bulbaire qui cède rapidement au traitement. Les injections n'ont été poursuivies que 10 jours, mais à la dose élevée de 4 ampoules par jour.

= Observation 4 - M. AMI..., 29 ans, manoeuvre, est hospitalisé d'urgence pour des hémorragies digestives. Celles-ci viennent compliquer un ulcère centro-bulbaire, qui se manifestait depuis six mois par des douleurs post-prandiales tardives, nocturnes,

et que le malade n'avait jusqu'alors pas soigné. Après transfusions nécessitées par l'anémie importante : 2.350.000 S.R., on associe Sulpiride et pansement gastrique. Les douleurs cèdent en 6 jours. Un contrôle radiologique après 17 jours de traitement montre une disparition de la niche initialement constatée, mais la persistance de déformations bulbaires. Le malade sort en bon état général.

= Observation 5 - M. MAR..., 30 ans, manoeuvre, est un Portugais dont la symptomatologie ulcéreuse remonte à 10 ans. Il s'est soigné, au Portugal, avec diverses médications qui n'ont pu être précisées, mais qui n'ont apporté qu'un soulagement passager à chaque fois. La poussée douloureuse actuelle, qui s'accompagne de vomissements, cède rapidement (10 jours de traitement en tout). L'ulcère de la pointe du bulbe, en cause, n'a pas été recontrôlé radiologiquement.

= Observation 6 - Melle EGL..., 24 ans, est puéricultrice. Les premières douleurs sont apparues en Juin 1967, évoluant par poussées d'un mois, et d'abord sensibles à un traitement associant atropine, oxyferriscorbone, pansements gastriques. Mais elles ont récidivé en Octobre de la même année, réagissant mal alors à la thérapeutique déjà utilisée. Lorsqu'elle est hospitalisée, en Juin 1968, elle souffre depuis quinze jours d'une poussée particulièrement douloureuse, totalement rebelle au traitement classique. La radio objective, autour d'une niche typique, une réaction inflammatoire très importante. La réaction au Sulpiride est spectaculaire, puisque les phénomènes douloureux ont totalement disparu au 5^{me} jour. Le traitement est poursuivi en ambulatoire par voie orale, associé à des pansements gastriques. Une ébauche de récidive est vite jugulée par augmentation de la dose orale et adjonction de Théralène. Revue deux mois plus tard, la malade se porte bien.

= Observation 7 - M. DJE..., 29 ans, ouvrier spécialisé, en est à sa deuxième poussée douloureuse. La première, quelques mois auparavant, semblait avoir bien réagi à l'atropine associée aux pansements. Il

faudra une posologie de 300 mg pendant une dizaine de jours pour venir à bout de celle-ci.

= Observation 8 - M. MAR..., 33 ans, manoeuvre. Il souffre de son ulcère depuis 5 ans, et a subi une laparotomie à Tunis en 1963. Différentes médications ont été utilisées depuis (atropine, oxyferriscorbone). Et en Mai 1968, il est hospitalisé avec un syndrome de perforation nécessitant une aspiration gastrique. Après plusieurs jours de ce traitement, malgré une amélioration de l'état général, persistaient des douleurs importantes. Le produit est alors administré (associé à un pansement les premiers jours) à raison de 3 gélules par jour, entraînant une sédation rapide des phénomènes douloureux.

= Observation 9 - M. JAR..., 46 ans, commissionnaire, fait des poussées douloureuses fréquentes, malgré traitement, depuis un an. La dernière a été soignée en Avril 1969. Il arrive dans notre Service en Mai, ses douleurs s'accompagnant de vomissements quotidiens depuis 4 jours. Sur les radios, bulbe intolérant avec niche centrale. Le relais oral est pris après 5 jours d'un traitement parentéral par 200 mg de Sulpiride, qui a entraîné une disparition des phénomènes pathologiques cliniques.

= Observation 10 - M. MES..., 56 ans, Portugais, prend depuis longtemps, semble-t-il, des médications anti-ulcéreuses non précisées (Il s'exprime très difficilement en notre langue). C'est une poussée très douloureuse qui l'a conduit à l'hôpital. Le contrôle radiologique objective des déformations bulbaires témoignant d'un ulcus ancien, avec tendance sténosante. Mais il n'y a pas de vomissement. Le malade sort après 15 jours de traitement, calmé, ayant grossi de 2 kg.

= Observation 11 - M. DOR..., 45 ans, employé des P. & T., est admis en urgence, en Mars 1969, pour syndrome perforatif. Ce malade souffre de l'estomac depuis 10 ans et a pris à plusieurs reprises des médications atropiniques, pansements, etc.,

qui, à chaque fois, entraînaient une sédation des douleurs. Dès son admission, on met en route une aspiration gastrique qui entraîne un léger mieux. Le traitement parentéral par Sulpiride est administré 9 jours, à raison de 3 ampoules par jour, puis l'on donne 4 gélules quotidiennes pendant un mois, au bout duquel on constate une persistance de la sédation. L'état général s'est, par ailleurs, notablement amélioré. L'accalmie va durer 5 mois, le traitement d'entretien associant Sulpiride per os et pansement gastrique. Une nouvelle poussée douloureuse survient alors, avec vomissements, qui réagira bien aux atropiniques.

= Observation 12 - M. ZIV..., 26 ans, manoeuvre yougoslave, reçoit 3 injections pendant 16 jours, puis 6 gélules pendant 10 jours pour une nouvelle poussée hyperalgique d'un ulcère centro-bulbaire évoluant cliniquement depuis 3 ans. Nous n'avons pu préciser les traitements antérieurs. La disparition des douleurs, rapidement obtenue, est stable.

= Observation 13 - M. ARE..., 42 ans, ouvrier, en est à sa seconde poussée depuis 2 ans, lorsque nous le voyons. Ses douleurs cèdent assez rapidement, sous l'effet conjoint du traitement, poursuivi 17 jours, et du repos.

= Observation 14 - M. ABI..., 30 ans. C'est également la deuxième poussée d'un ulcère calmé la première fois, six mois auparavant, par la thérapeutique classique. Il faudra 13 jours d'injections, sans autre association, pour venir à bout de cette poussée. Le malade poursuit actuellement un traitement oral par soluté buvable, et se porte bien.

= Observation 15 - M. MOR..., 19 ans, ajusteur. Les premières douleurs, apparues à l'âge de 17 ans, ont bien réagi au traitement usuel. Mais les poussées se sont reproduites, au rythme de 2 à 3 par an. C'est une poussée particulièrement douloureuse qui le fait hospitaliser. Elle cèdera rapidement, 5 ou 6 jours après les premières injections du produit.

La sédation se poursuit, après 15 jours de traitement par voie orale.

= Observation 16 - M. PON..., 76 ans, retraité, a un ulcère très ancien, connu au moins depuis 10 ans. Il est admis avec une symptomatologie particulièrement sévère : les douleurs s'accompagnent de vomissements, avec surtout hématomèse et méléna. Il faudra lui transfuser 1,5 l. de sang pour compenser la spoliation sanguine. Dix jours de traitement isolé suffisent pour obtenir une disparition des signes cliniques, sans qu'il y ait eu la moindre intolérance, chez ce malade âgé et prostatique.

= Observation 17 - M. ADMA..., 26 ans, manoeuvre. Les premières manifestations de la maladie ulcéreuse remontent à l'âge de 17 ans. Deux périodes d'accalmie prolongée (5 ans et 4 ans) ont pu être obtenues par les atropiniques associés aux pansements gastriques. La poussée actuelle cède en une dizaine de jours, le relais oral se fait au 17ème jour.

= Observation 18 - M. ARG..., 29 ans, manoeuvre. Soigné de façons diverses depuis 1964, il n'en a pas moins eu des récurrences fréquentes, motivant de nombreuses hospitalisations. Le traitement, par 2 ampoules quotidiennes, semble entraîner une sédation rapide, cette fois-ci. Mais une reprise douloureuse survient, qui cèdera de façon stable, semble-t-il, après une augmentation de la posologie à 3 ampoules pendant 12 jours, consolidée par prise de 3 cuillères à café de soluté pendant 6 jours. Malheureusement, après une accalmie de 2 mois, le malade vient de faire une rechute douloureuse.

= Observation 19 - M. DUR..., 29 ans, est aide-cuisinier. Indiscipliné, il a vaguement pris quelques médications symptomatiques pour ses douleurs évoluant depuis 4 ans. La poussée actuelle s'accompagne de vomissements aqueux, et les radios montrent un ulcère centro-bulbaire avec bulbe oedémateux déformé. Aucune radio n'avait été pratiquée jusque

là ! L'amélioration est obtenue en 5 jours, mais le traitement oral sera poursuivi 2 mois, car, initialement, l'arrêt de la prise du médicament avait entraîné une reprise des douleurs et des vomissements. On a adjoint un pansement gastrique.

= Observation 20 - M. AMA..., 40 ans, manoeuvre, a dû être hospitalisé 6 fois depuis 5 ans. Chaque poussée réagissait bien au traitement habituel, mais les récurrences étaient fréquentes. L'hospitalisation actuelle était due à une crise faite de douleurs presque permanentes depuis plusieurs jours ; s'y ajoutaient des vomissements très abondants, réalisant une véritable intolérance gastrique. Radiologiquement, on notait une réaction antrale inflammatoire en amont d'un ulcus duodénal typique. Le malade a été traité 12 jours par 2 ampoules de Sulpiride, auxquelles s'ajoutèrent les premiers jours des perfusions de sérum salé et glucosé pour combattre la déshydratation. La poussée a cédé bien plus rapidement que les précédentes, les observations de ses hospitalisations antérieures nous permettant une comparaison.

= Observation 21 - M. CAZ..., 60 ans, avait subi une laryngectomie pour cancer en 1967. L'ulcère, connu depuis 5 ans, n'avait pas eu de traitement récent. Depuis un mois, il présentait un syndrome douloureux post-prandial tardif accompagné de vomissements. Le contrôle radiologique, à son entrée, révélait un ulcère de la base du bulbe, avec de très importantes réactions inflammatoires au niveau de l'antrum et du premier duodénum jusqu'au genu superius. Le traitement parentéral, poursuivi durant tout son séjour à l'hôpital, entraîna une amélioration clinique rapide, en six jours. Après un mois d'injections (3 ampoules par jour), associées à un pansement gastrique, le malade poursuivit son traitement par voie orale, sans récurrence douloureuse. Les radios faites 45 jours après le début du traitement montraient une persistance de la niche, une amélioration nette des réactions inflammatoires de voisinage et un transit

pylorique plus aisé. Revu en consultation après 4 mois de traitement oral, M. CAZ... n'avait pas souffert depuis sa sortie.

= Observation 22 - M. ISS..., 26 ans, manoeuvre. Un traitement, mal suivi et mal précisé, avait été instauré pour des douleurs relativement anciennes à recrudescence récente. Les radios faites à son entrée montraient une gastrite antrale associée à l'ulcus bulbaire, dont les manifestations cliniques étaient atypiques : syndrome douloureux post-prandial précoce (moins d'une heure), de périodicité irrégulière. Une première sédation est obtenue après 11 jours de traitement IM. On passe aux gélules, mais, 6 jours après, reprise des douleurs. Il faudra encore 10 jours d'injections pour calmer le malade.

Dès à présent, dans l'interprétation des résultats, nous devons tenir compte d'un certain nombre d'arguments restrictifs. L'hospitalisation réalise, pour une bonne part de nos malades, transplantés, au métier et aux conditions de vie éprouvants, une soustraction au "stress" quotidien. Le repos qu'elle procure n'est sans doute pas un des moindres éléments de la guérison de la poussée ulcéreuse, mais ceci vaut pour toutes les thérapeutiques utilisées.

La compréhension du tableau fonctionnel subjectif, douleurs, antécédents, se heurte souvent à une impossibilité de communiquer, l'adaptation linguistique n'étant pas toujours réalisée. Des motivations psychologiques différentes, dans certains cas, faussent toute observation valable : malades chargés de famille craignant le retentissement financier d'une hospitalisation prolongée, et sortant dès que le tableau clinique a perdu de sa gravité, mais avant toute guérison - ou, à l'opposé, malades cherchant à prolonger démesurément leur séjour en milieu hospitalier.

Cela dit, les 22 observations précédentes (sauf une : observation 18) sont autant de réussites. Encore, dans l'observation 18, pourrait-on considérer que le Sulpiride, s'il n'a pu prévenir une récédive, a néanmoins jugulé la poussée douloureuse, optique dans laquelle le produit fut utilisé dans notre Service.

Des complications aiguës étaient plusieurs fois à l'origine de l'hospitalisation : hémorragies, perforation, syndrome d'intolérance gastrique. Dans ces cas-là, un traitement symptomatique s'imposait avant même toute thérapeutique anti-ulcéreuse : transfusions sanguines, aspiration, réhydratation par voie parentérale. Six fois, des vomissements accompagnaient la poussée douloureuse.

La sédation de la poussée fut obtenue en un délai variable : de 5 jours à 3 semaines, soit :

- 5 jours	: 3 cas
- 6 jours	: 1 cas
- 7 jours	: 3 cas
- 9 jours	: 1 cas
- 10 jours	: 3 cas
- 10 à 15 jours	: 5 cas
- 15 à 21 jours	: 6 cas.

Dans un cas, la voie orale s'avérait inefficace ; il fallut maintenir la voie intramusculaire pour garder le bénéfice du résultat favorable initial.

Dans deux cas (observations 11 et 18), il y a eu rechute (2 mois et 5 mois) après la sédation de la crise. Le contrôle radiologique, au décours de la poussée, n'a été pratiqué que trois fois. On constatait :

- une fois, régression des phénomènes inflammatoires et transit pylorique amélioré, avec niche persistante (observation 21) ;

- une fois, un aspect identique de l'ulcus bulbaire, avant et après traitement (observation 11) ;

- une fois enfin, la disparition de la niche, mais persistance de déformations bulbaires (observation 4).

Enfin, dans aucun cas, même si le malade était âgé ou si la dose était élevée (400 mg - observation 4), ne furent notés d'effets secondaires : la tolérance au produit fut toujours excellente.

Echecs ou résultats incomplets

Cette série comporte 6 observations où le traitement n'aboutit pas au résultat escompté.

= Observation 23 - M. COT..., 28 ans, vérificateur IBM. Ses crises douloureuses, apparues à l'âge de 22 ans, réagissent mal aux traitements divers qui ont été essayés. Les poussées, pluri-annuelles, s'accompagnent de vomissements abondants, provoquant insomnie et nette altération de l'état général. Sur les radiographies faites à l'entrée, niche bulbaire typique avec réactions inflammatoires d'amont et d'aval. Il est traité 12 jours dans notre Service, d'abord par 300, puis rapidement 400 mg de Sulpiride IM. La sédation semble obtenue dès le 4ème jour. Mais à peine est-il sorti, avec un traitement d'entretien oral, associant gélules et pansement gastrique, que ses douleurs reprennent. Il sera réadmis avec un syndrome perforatif un mois plus tard ; après aspiration et surveillance prolongée, il subira une gastrectomie des deux-tiers avec rétablissement de la continuité suivant la technique de Finsterer.

= Observation 24 - M. SOU..., 36 ans, Portugais. Les crises douloureuses se répètent depuis un an, malgré bismuth et vitamine C. Son état général est bien conservé quand nous le voyons. Là encore, le traitement semble efficace à l'hôpital : amélioration après 6 jours d'injections, constante après un mois de traitement oral. Mais il y a récurrence 8 jours à peine après le retour au travail. La reprise des injections atténue les douleurs, mais il

faudra rajouter l'atropine pour qu'elles cèdent totalement. Une nouvelle poussée va survenir 4 mois plus tard, 15 jours après arrêt de tout traitement. Elle réagira, cette fois-ci, favorablement à l'administration conjuguée de Sulpiride per os et d'un pansement gastrique. La stabilisation est constante au bout de deux mois.

= Observation 25 - M. HAD..., 34 ans, terrassier, est vu lors de sa deuxième poussée ulcéreuse. La première, quelques mois auparavant, avait bien cédé aux antispasmodiques. Radiologiquement, niche de la base du bulbe sans phénomènes inflammatoires majeurs. Il va recevoir 3 injections quotidiennes pendant 11 jours, puis, devant l'absence de sédation, 4 ampoules pendant 11 jours. Le traitement par Sulpiride est alors remplacé par le traitement classique (atropinique, pansement, oxyferriscorbone, vitamine C), qui détermine une disparition des douleurs en quelques jours.

= Observation 26 - M. MES..., 39 ans. Une hématémèse, révélatrice de l'ulcère, 2 ans auparavant, a fait pratiquer une intervention d'urgence pour hémostase. La poussée récente, non compliquée, qui le conduit à l'hôpital, va résister à l'administration de 4 ampoules IM pendant 14 jours. On prend alors le relais par atropine et vitamine C en IV, qui amènent la sédation des douleurs en une semaine environ.

= Observation 27 - M. BAL..., 47 ans, directeur commercial. Il s'agit d'un ancien tuberculeux, porteur d'un ulcère duodénal depuis 7 ans, diversement soigné, sans succès. Il est admis dans un tableau de sténose sthénique, avec vomissements et clapotage. La stase gastrique est évidente sur les clichés faits immédiatement. La stase et les douleurs persistant après 10 jours d'injections, le malade est confié aux chirurgiens (Il subira une gastro-entérostomie + vagotomie).

= Observation 28 - M. AIT..., 36 ans, charbon-

nier, présente une symptomatologie douloureuse post-prandiale tardive, depuis 2 ans. Les médications atropiniques et pansements gastriques le soulagent, mais les poussées reprennent presque immédiatement après l'arrêt du traitement. Les radios objectivent une niche bulbaire avec sténose importante. La décision opératoire est prise rapidement, et le malade va recevoir 2 ampoules de Sulpiride durant les six jours qui précèdent l'intervention. La sédation des douleurs semble avoir été assez rapidement obtenue.

On constate, dans cette seconde série d'observations, 3 échecs totaux : deux fois, il a fallu recourir au traitement habituel pour obtenir la sédation ; une fois, la sanction chirurgicale a été indispensable.

Deux fois, après une amélioration provisoire, s'est produite une rechute rapide dont l'une, compliquée, a conduit à intervenir.

Une fois enfin, la décision chirurgicale étant déjà prise, le produit n'a été administré que peu de temps, un peu comme préparation pré-opératoire. Son effet semble avoir été non négligeable sur les phénomènes douloureux.

2)- Ulcères post-bulbaires : 2 cas.

Le traitement a été chaque fois couronné de succès.

= Observation 29 - M. ZAM..., 42 ans, manoeuvre. Ulcère de la pointe du bulbe, évoluant depuis 4 ans par poussées marquées par des vomissements. A chaque fois, une sédation transitoire a pu être obtenue par les médications usuelles. La poussée actuelle, hyperalgique, entraîne insomnie et altération modérée de l'état général. Elle comporte radiologiquement une importante réaction inflammatoire d'amont et d'aval. Elle cèdera après une dizaine de jours de

traitement parentéral isolé, la stabilité de l'amélioration étant constatée après 10 jours de traitement oral.

= Observation 30 - M. FOM.... 43 ans, chômeur. C'est la première poussée d'un ulcus de D1 siégeant entre le bulbe et le genu superius, avec réactions inflammatoires locales. Cette poussée est faite de douleurs typiques post-prandiales semi-tardives sans vomissements, mais avec insomnie et constipation. Elle cèdera après 15 jours d'injections (3 ampoules par jour). Revu après trois semaines de traitement buccal, le malade va bien.

3)- Ulcères gastriques : 9 cas.

La localisation de l'ulcère varie dans les proportions suivantes :

- petite courbure : 5 fois
- angle de la petite courbure : 2 fois
- pylore et canal pylorique . : 2 fois.

Dans tous les cas, un contrôle radiologique a été pratiqué après le traitement qui, bien que non classique, n'en constituait pas moins un test thérapeutique.

Nous avons pu ainsi constater :

- 4 fois, une disparition totale de la niche ulcéreuse,
- 2 fois, une régression très importante des images anormales,
- 1 fois, une amélioration discrète (ulcère du canal pylorique),
- 2 fois, une absence de modification après traitement.

L'un des malades a été opéré : il s'agissait d'un ulcère perforé bouché. L'autre est en cours de surveillance ; de nouvelles radios doivent être faites.

Voici le détail de ces observations :

= Observation 31 - M. RAN..., 67 ans, retraité. C'est un ancien tuberculeux, soigné depuis 2 ans par des médications diverses, qui procuraient un soulagement partiel. Il souffre de façon continue depuis plusieurs jours lorsqu'il est admis. Sur les radios, niche de la petite courbure angulaire, avec ouverture de l'angle. Il reçoit 3 injections quotidiennes pendant 32 jours, un pansement gastrique étant associé dans la seconde moitié du traitement. Les douleurs disparaissent assez rapidement. Mais la niche, si elle a considérablement régressé, n'a pas tout à fait disparu. Le malade devait être revu à notre consultation pour contrôle radiologique, mais il n'est pas revenu.

= Observation 32 - M. LAU..., 58 ans, magasinier. La première poussée ulcéreuse remonte à Mai 1968. Un traitement classique a été alors administré. Il revient en Novembre de la même année, ses douleurs s'accompagnant d'une altération de l'état général avec amaigrissement. Il est traité pendant 47 jours par voie intra-musculaire (durée la plus longue de notre statistique) sans autre médication associée. L'action est favorable sur les douleurs et l'état général (+ 4 kg), mais aussi sur les images radiologiques : la niche, très grosse, qui siégeait sur le versant postérieur de la petite courbure sous-cardiale, a totalement disparu. Le résultat est d'autant plus spectaculaire qu'après le traitement de la première poussée, persistait un spicule bien visible sur les clichés faits alors.

= Observation 33 - Mme DEP..., 73 ans, est une sympathique malade qui, malgré son grand âge, mène une vie très agitée et irrégulière, cherchant toujours à faire le bien autour d'elle. Elle est porteuse d'une volumineuse niche de la portion verticale de la petite courbure. Son ulcère évolue depuis un an, réagissant mal aux traitements habituels. La poussée qui motive l'hospitalisation est particulièrement sévère, ininterrompue depuis plusieurs mois,

avec important amaigrissement et vomissements. La symptomatologie fonctionnelle s'amende rapidement et, après 45 jours de traitement (dont 11 jours par voie parentérale, avec pansement associé), la niche a complètement disparu. La physionomie générale de la malade est complètement transformée. De 33 kg à l'entrée, elle est passée à 40 kg lors de sa sortie. Revue 8 mois plus tard, grâce au traitement oral d'entretien, et malgré une reprise de ses activités antérieures, Mme DEP... va bien. De nouvelles radios gastriques sont normales.

= Observation 34 - Mme MOU..., 58 ans, femme de ménage. Souffre de douleurs post-prandiales semi-tardives, de façon à peu près continue, depuis six mois. La radio objective une grosse niche sur le versant postérieur de la petite courbure verticale. Le traitement associe le Sulpiride par voie orale à l'oxyferriscarbonate intramusculaire et un pansement gastrique, pendant 41 jours. La vérification radiologique montre une disparition de la niche. La malade a grossi de 5 kg lorsqu'elle quitte le service.

= Observation 35 - M. GOS..., 30 ans, éboueur, éthylique, est admis pour une première poussée associant douleurs subintrantes et vomissements. Il est porteur d'un double ulcère de la petite courbure : un gros ulcus saillant au tiers supérieur ; le second, plus petit, plus postérieur, 3 cm au-dessous. Les signes fonctionnels disparaissent après 3 jours d'un traitement parentéral qui sera néanmoins poursuivi trois semaines, avec relais oral de 15 jours. A ce moment-là, l'ulcus inférieur a totalement régressé. Le gros ulcère, par contre, persiste, mais considérablement diminué. Six mois après, les images radiologiques n'ont pas varié. Le malade n'a pas resouffert.

= Observation 36 - M. TAI..., 39 ans, Algérien, travaillant dans la métallurgie. C'est la première poussée d'un ulcère siégeant sur le canal pylorique, réalisant un syndrome de sténose avec vomissements

abondants, stase dans un gros estomac atone, défilé pylorique. Il existe une discrète anémie à 3.900.000 G.R.. Après 20 jours d'un traitement ayant amené une disparition des signes cliniques, l'estomac reste dilaté, mais beaucoup moins. Il a repris une certaine tonicité, alors que le pylore est encore effilé. Le malade part en convalescence en Algérie.

= Observation 37 - M. BON..., 44 ans, est ouvrier dans une usine de peinture. L'ancienneté de la maladie ulcéreuse comme les médications déjà utilisées sont impossibles à préciser. Le syndrome douloureux est cependant net, et l'on découvre un ulcère du canal pylorique. Les douleurs disparaissent après 5 jours de traitement parentéral. La prise de gélules va être poursuivie 4 mois. Il persiste une vague gêne post-prandiale. Mais si, sur les radios de contrôle, le canal pylorique reste allongé, on ne voit plus l'image de niche.

= Observation 38 - Mme SAN..., 40 ans, présente des poussées douloureuses post-prandiales émail-lées de vomissements, 2 fois par an depuis 5 ans. Le traitement, poursuivi 18 jours à l'hôpital, l'a rapidement calmée. Mais une vérification radiologique (précoce) n'a pas montré de modification de son ulcère, situé à l'angle de la petite courbure.

= Observation 39 - M. VAU..., 56 ans, jardinier, se plaint depuis peu de douleurs presque continues, avec anorexie, amaigrissement. Il existe en outre une anémie importante à 2.900.000 G.R., due à des hémorragies occultes : il n'a jamais eu ni hématémèse, ni méloena. On découvre sur les radios une grosse niche très saillante de la petite courbure verticale. Malgré 20 jours d'un traitement associant Sulpiride IM, oxyferriscarbonate et vitamine C IV. à fortes doses, aucune amélioration, tant clinique que radiologique, n'est constatée. L'intervention chirurgicale est alors décidée : il s'agit d'un ulcère perforé bouché dans le pancréas, pour lequel on pratique une gastrectomie type Finsterer. Le malade a été, depuis, revu à la consultation, se portant parfaitement.

Sur cette série de 9 malades, dont l'hospitalisation a été motivée deux fois par une complication (Observations 39 et 36), nous avons donc relevé :

- 5 excellents résultats cliniques,
- 1 échec,
- 3 résultats moyens.

L'évolution des signes radiologiques, telle que nous l'avons vue au début de ce chapitre, va dans le même sens.

Quant à la tolérance du produit, là encore elle fut excellente.

4)- Ulcus peptique post-opératoire : 4 cas.

Cette série d'observations est moins favorable. Pour un bon résultat, on note deux réussites incomplètes et un échec.

= Observation 40 - M. REU..., 74 ans, retraité. Ce sympathique vieillard a subi, 16 ans auparavant, une gastrectomie type Péan pour un ulcus pylorique. En 1962, nouvelle poussée douloureuse, qui réagit bien au traitement classique. Il revient en 1968 pour une récurrence hyperalgique, pour laquelle il va recevoir 3 ampoules I.M. pendant 9 jours, et 6 cuillères à café de soluté durant un mois, avec association d'un pansement gastrique dans les 15 derniers jours. Les douleurs ont cédé en une semaine, et la niche, qui siégeait au niveau de l'anastomose, a considérablement régressé, l'ulcère n'étant presque plus visible. Six mois après, le malade va bien sur le plan digestif pur. Mais il présente une vague gêne post-prandiale, témoignant d'une insuffisance coronarienne qui se compliquera, en Mai 1969, d'un infarctus du myocarde. Malgré ses antécédents digestifs, il va être mis à l'héparine, la protection gastrique étant assurée par pansements et Sulpiride par voie orale. L'évolution sera favorable, sans complications gastriques.

= Observation 41 - M. LAS..., 40 ans, soudeur. En 1965, à Belgrade, gastrectomie type Finsterer. Rechute douloureuse en Septembre 1968, avec douleurs post-prandiales précoces les semaines suivantes. Lorsque nous le voyons, existe une niche bien individualisée sur le versant jéjunale de l'anastomose. Après 25 jours de traitement (dont 8 jours seulement par voie parentérale, les douleurs ayant remarquablement cédé), le malade quitte l'hôpital. La rechute survient presque immédiatement après, malgré la prise de Sulpiride per os. Les radios montrent une absence de modification de la niche par rapport aux clichés initiaux. On propose au malade une réintervention qu'il refuse. Un traitement classique va alors être mis en route. Quatre mois après, les douleurs persistent toujours, à peine diminuées, mais le refus du recours chirurgical est tout aussi constant.

= Observation 42 - M. REM..., 23 ans, a subi, à l'âge de 20 ans, une gastro-jéjunostomie + vagotomie, en Algérie, vraisemblablement pour une hématomérose révélatrice de la maladie ulcéreuse. Mais les hémorragies récidivent, témoignant d'un premier ulcus peptique. Le malade sera réopéré en Décembre 1968 (gastrectomie type Péan). Moins de 6 mois après, nouvelle poussée douloureuse avec niche ulcéreuse typique post-anastomotique : le traitement va comporter deux injections intra-musculaires pendant 5 jours, puis 3 ampoules durant 8 jours. L'amélioration clinique étant observée, on passe à la voie orale pendant 10 jours. Mais peu de temps après la sortie, bien que le malade se soigne régulièrement, les douleurs reprennent.

Un tel tableau évoquait fortement un syndrome de Zollinger-Ellison, dont nous avons cherché à retrouver les arguments biologiques, le transit digestif étant normal par ailleurs. Le tubage gastrique objectivait bien une hyperchlorhydrie, relative, chez ce jeune Nord-africain ayant subi une vagotomie 3 ans auparavant (sans doute incomplète). Mais l'étude du PSU ne nous a pas permis de confirmer l'hypothèse émise.

= Observation 43 - M. PIT..., 43 ans, ajusteur. En Février 1967, gastrectomie type Péan pour un ulcère perforé bouché de la petite courbure, réalisant une niche de Haudeck typique sur les radios faites alors. Il est revu près de 2 ans après, pour des douleurs très vives, presque permanentes. On découvre un ulcère peptique immédiatement post-anastomotique. Le traitement repose initialement sur le Sulpiride seul pendant 24 jours. Devant la persistance des phénomènes douloureux, on associe alors l'oxyferriscorbone sodique. Les douleurs vont céder, mais l'image radiologique reste inchangée.

Peu après, une rechute hyperalgique détermine à réintervenir : il lui sera fait une vagotomie par voie thoracique, dont l'effet semble bénéfique.

o o

Au terme de cette étude faite au Centre Hospitalier de Saint-Denis, nous désirons souligner un certain nombre de points.

1)- Recrutement particulier : plus de la moitié des malades sont constitués de travailleurs étrangers récemment immigrés, plus exposés peut-être que les métropolitains au "risque ulcéreux". Ne fait certes pas un ulcère qui veut. Mais, dans cette maladie dont l'étio-pathogénie reste encore mal expliquée, la part du stress (socio-professionnel, psychologique) n'est plus à démontrer. Que les transplantés représentent un groupe humain "privilegié" quant à l'importance des stress subis est également évident.

2)- Le traitement n'a en général porté que sur la poussée ulcéreuse, compliquée ou non. Quelques observations, cependant, permettent d'avoir une impression (guère plus) sur l'action à moyen terme du Sulpiride. C'est délibérément que le produit n'a pas été administré systématiquement après l'hospitalisation. D'où le faible nombre de cas où l'évolution des malades a pu être suivie plusieurs mois

d'affilée.

3)- La surveillance radiologique systématique en cas d'ulcère gastrique fut inconstante dans les localisations duodénales. Le peu de recul dont nous disposions en général ne permettait pas des délais suffisants pour comparer valablement les différentes séries. Le contrôle précoce s'appliquait surtout aux formes compliquées de phénomènes inflammatoires importants.

4)- Effets secondaires : aucun ennui inhérent au traitement ne fut observé (pas de sécheresse de la bouche, de modification de la tension artérielle, de vertiges, d'effet déprimeur...). Au contraire, avec la régression des signes fonctionnels - quand elle se produisait -, on notait une reprise du sommeil, de l'appétit, du poids.

5)- Type d'ulcère soigné.: Dans la revue générale des observations à laquelle nous avons procédé, nous n'avons relevé que 6 cas d'ulcères peptiques, dont 4 au Centre Hospitalier de Saint-Denis. Pour un échec et une sédation durable, on note 4 résultats incomplets. On sait combien difficile est la guérison de tels ulcères. Il convient donc d'interpréter les sédations passagères obtenues comme des demi-succès plutôt que comme des semi-échecs.

Le tableau suivant résume les résultats (cliniques) obtenus selon le siège de l'ulcère.

LOCALISATION	GUERISON DE LA POUSSEE	ACTION INCOMPLETE	ECHEC	TRAITEMENT ASSOCIE
P.C.	3	1	1	4 **
Gastrique (9)	Angle	1	0	2 *
	Pylore	1	0	0
Bulbaire (28)	20	2	6	8 *
Post-bulbaire (2)	2	0	0	0
Peptique post-anastomotique (4)	1	2	1	2 *

* Pansement gastrique

** Pansement gastrique + oxyferriscorbone ou vitamine C.

Il nous a également paru intéressant d'étudier les résultats suivant l'âge des malades et selon leur origine.

Age	Nombre de malades	Réussite	Résultat incomplet	Echec
< 20 ans	1	1		
20 à 30 ans	11	5	4	2
30 à 40 ans	11	8	2	2
40 à 50 ans	11	6	1	3
50 à 60 ans	4	3	0	1
60 à 70 ans	2	2		
> 70 ans	3	3		

Nationalité	Nombre de malades	Réussite	Résultat incomplet	Echec
Métropolitain	20	12	3	5
Portugais	5	4	1	
Nord-africain	16	11	3	2
Yougoslave	2	1		1

Nous publions ces tableaux à titre purement documentaire. Leur utilisation statistique ne nous semble guère possible, le nombre de cas dans chaque groupe considéré (tranche d'âge, nationalité) étant trop faible.

TOLERANCE GENERALE

Les propriétés pharmacologiques du Sulpiride, telles qu'elles ressortent de son étude expérimentale, expliquent que sa tolérance clinique ait été en général excellente.

Cependant, des effets secondaires peu graves furent parfois observés, qui cédaient à l'arrêt du traitement ou à une réduction de la posologie.

MALAMUD note (44) :

- une somnolence très légère (14 fois) seulement les premiers jours du traitement, nette dans 2 cas (sur 34 malades étudiés) ;
- une discrète excitation, voire euphorie, chez 7 patients ; elle disparaît rapidement ;
- une soif nocturne, rarement signalée, n'a entraîné qu'une fois l'arrêt de la thérapeutique ;
- une diminution de la libido, 3 fois.

KRESSMANN, par contre, relève, sur 45 observations (35) :

- une hypotension après 4 mois de traitement chez un vieillard ;
- un très discret syndrome extra-pyramidal.

ALBOT et BOISSON ne signalent qu'un cas de somnolence, modérée, et un mieux-être chez certains pendant la durée du traitement (1).

CORNET et GRIVAUX (16), corroborant en cela l'une des constatations de MALAMUD, évoquent la possibilité, lors de la prise prolongée de Sulpiride, de certaines manifestations d'origine hypothalamique : galactorrhée et aménorrhée, chez la

femme avant la ménopause ; modification, chez l'homme, de la libido, baisse le plus souvent.

Nous avons constaté ce phénomène chez l'une des malades du Centre Hospitalier de Poissy : l'aménorrhée, liée à un traitement de deux mois, a cédé à l'arrêt de celui-ci. De telles manifestations sont aisément compréhensibles si l'on admet l'impact hypothalamique du Sulpiride.

En effet, les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus antérieur sont le siège de la sécrétion de nombreuses neuro-hormones et, parmi elles, des facteurs endocriniens régissant la plupart des hormones hypophysaires...

Enfin, FELIX et coll. (24 bis) relèvent :

- 2 constipations, 2 soifs anormales ;
- 5 fois, surtout dans le cas d'une posologie importante, une impression d'hyposthénie digestive, de digestion lente.

A N N E X E

TABLEAU I

CORPS	VOIE	DOSE µg/kg	POURCENTAGE MOYEN DE PROTECTION	ANIMAUX PROTEGES ANIMAUX TRAITES	D.E 50 µg/kg base
I/- Agent émetisant : Apomorphine (100 µg/kg/S.C.)					
SULPIRIDE	S.C.	25	100	4/4	3,5
		10	77	1/4	
		5	56	1/4	
		2,5	48	0/4	
		1,5	25	0/4	
	P.O.	50	100	4/4	9
		25	78	2/4	
		10	73	3/4	
		5	27	0/4	
2/- Agent émetisant : Alcaloïdes dihydrogénés de l'ergot (90 µg/kg/I.V.)					
SULPIRIDE	S.C.	200	95	3/4	48
		100	80	2/4	
		50	52	0/4	
		25	27	0/4	

TABLEAU II

CORPS	D.E.50 µg/kg/ S.C.	Index d'acti- vité S.C.	D.E.50 µg/kg/ P.O.	Index d'acti- vité P.O.	D.E.50 P.O. D.E.50 S.C.
Sulpiride	3,5	142	9	166	2,5
Thiopropérazine (19)	3	166	5	300	1,66
Prochlorpérazine (18)	150	3,3	250	6	1,66
Chlorpromazine (18)	500	1	1500	1	3

CONCLUSIONS

L'apparition d'un ulcère gastro-duodénal peut relever, sur un terrain prédisposé, de facteurs psychiques et neurologiques centraux. L'utilisation de médications psychotropes, à côté des thérapeutiques usuelles (atropiniques, cicatrisants, anti-acides, pansements, protéines) est donc justifiée.

Après avoir évoqué les effets de certaines de ces drogues, nous avons centré notre travail sur l'action d'une molécule nouvelle, le Sulpiride, ou N-[(éthyl-1 pyrrolidinyl-2) méthyl] méthoxy-2 sulfamoyl-5 benzamide. Elle fait preuve d'une efficacité expérimentale remarquable sur les vomissements provoqués chez le chien par l'apomorphine, les dérivés hydrogénés de l'ergot de seigle, alors qu'elle ne prévient pas les vomissements après sulfate de cuivre. Cette dissociation témoigne de son mode d'action centrale sur les noyaux hypothalamiques, les centres bulbaires, la substance réticulée.

Nous avons détaillé 43 observations de malades soignés pour ulcère au Centre Hospitalier de Saint-Denis, dans le Service de M. le Professeur J. RISTELHUEBER, et en avons colligé 344 autres. Ils se répartissent, lorsque le siège est précisé, en 242 ulcères duodénaux, 85 ulcères gastriques, 6 ulcères peptiques.

La tolérance au produit, utilisé en règle comme traitement de la seule poussée ulcéreuse, est très bonne. Quelques manifestations secondaires, liées à son impact hypothalamique, furent observées:

sans gravité, elles cédèrent rapidement. Cette bonne tolérance clinique corrobore les données expérimentales déjà recueillies. La maladie évoluait parfois depuis fort longtemps, émaillée de complications ou résistant plus ou moins au traitement habituel. Les échecs thérapeutiques après Sulpiride sont peu nombreux ; les résultats incomplets sont un peu plus souvent observés. Mais, dans la grande majorité des cas, l'action fut indiscutablement favorable. Si la part de l'hospitalisation est non négligeable dans la sédation de la poussée douloureuse, l'efficacité du produit n'en paraît pas moins certaine.

La pharmacopée se trouve donc enrichie d'une nouvelle arme, maniable et efficace, par ailleurs utilisée en thérapeutique psychiatrique.

Mais le problème de l'ulcère gastro-duodéal (maladie des temps modernes ?) reste toujours posé.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

M. CONTE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALBOT G., BOISSON J.- Le traitement des ulcères gastro-duodénaux par le Sulpiride.- Actual. hépato-gastro-entérologiques, 1969, 5 (3), B 119- B 124.
- 2 - ALEXANDER F.- La médecine psycho-somatique.- 1 vol., Paris, Payot, 1952.
- 3 - BEL A., LEJEUNE E., GIRARD M.- Majeptil et ulcère expérimental.- J. Méd. Lyon, 1963, 44, 519-543.
- 4 - BEL A., MICHEL J., GIRARD M.- Essai de la thio-propérazine dans le traitement des douleurs des ulcères gastro-duodénaux.- Arch. Mal. App. Dig. 1962, 51.
- 5 - BIRNBAUM D.- The influence of psychotropic drugs on gastro-intestinal function : experimental and clinical data.- Excerpta Medica Intern. Congress, Series 182 - Intern. Symposium Baia Domizia, May 1968.
- 6 - BONFILS S., LAMBLING A. et Coll.- Ulcère expérimental de contrainte. I- Méthodes. Fréquence des lésions, modifications par certains procédés techniques et pharmaco-dynamiques.- Rev. Franç. Et. Clin. & Biol. 1958, 4, 146-151.
- 7 - BONFILS S., LAMBLING A. et Coll.- Ulcère expérimental de contrainte. II- Anatomo-pathologie des lésions gastriques et des différentes lésions

viscérales. Evolution des ulcérations après cessation de la contrainte.- Rev. Franç. Et. Clin. et Biol. 1959, 4, 553-594.

- 8 - BONFILS S., LAMBLING A. & Coll.- Ulcère expérimental de contrainte. III- Mise en évidence et analyse du rôle de certains facteurs psychologiques.- Rev. Franç. Et. Clin. & Biol. 1960, 4, 571-581.
- 9 - BONFILS S., DUBRASQUET M., LAMBLING A.- Les utilisations de la technique de l'ulcère de contrainte du rat blanc comme test pharmacodynamique.- Thérapie 1960, 15, 1096-1111.
- 10 - BONFILS S., DUBRASQUET M., LAMBLING A.- Dérivés de la phénothiazine et de l'iminodibenzyle : relation dose-efficacité vis-à-vis de l'ulcère expérimental de contrainte.- Thérapie 1963, 18, 373-389.
- 11 - BONFILS S., FERRIER J.P., CAULIN Ch.- L'ulcère de contrainte du rat blanc. Méthode de pathologie expérimentale et test pharmacologique.- Rev. Franç. Et. Clin. & Biol. 1966, II, 343-356.
- 12 - BORENSTEIN et Coll.- Sem. -Sc. 1967, 45 (19), 1301-1330.
- 13 - BORISON H.L., WANG S.C.- Pharmacol. Rev. 1953, 5, 193.
- 14 - BRODIE D.A., HANSON H.M.- A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by restraint technique.- Gastro-enterology 1960, 38, 353-360.
- 15 - BURGER A.J., LAMBLING A.- Formes cliniques psycho-somatiques de la maladie ulcéreuse.- Rev. Méd. Psychosom. N° 3, Juillet-Août-Septembre 1960.

- 16- CORNET A., GRIVAUX M.- Le Sulpiride dans la maladie ulcéreuse.- Sem. Hôp. Paris, 14 Mars 1969, 839-861.
- 17 - COURVOISIER S., DUCROT R., JULOU L.- Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la Phénothiazine.- Psychotropic drugs, Milan, Garattini et Ghetti, édit., 1957, 373-391.
- 18 - COURVOISIER S. et Coll.- C. R. Soc. Biol. 1958, 152, 1371.
- 19 - COURVOISIER S. et Coll.- C. R. 56me Congrès de Psychiatrie, Neurologie - Strasbourg, 1958, 758.
- 20 - CUSHING H.- Peptic ulcers and the interbrain.- Surg., Gynec., Obstet. 1932, 55, 1, 33.
- 21 - DASGUPTA S.R., MUKHERJEE B.P.- Effect of chlor-diazepoxide on stomach ulcers in rabbits induced by stress.- Nature, 1967, 215, 1183.
- 22 - DOMENJOZ R., THEOBALD W.- Zur Pharmacologie des Tofranil.- Arch. Int. Pharmacodyn. 1959, 120, 450.
- 23 - DRAGSTEDT I.R., FEIT R.- Une nouvelle conception de l'étiologie de l'ulcère gastrique et duodénal.- Lyon Chirurg. 1957, 53, 5.
- 24 - FELIX H., GIROUD M., OLIER M.- Thiopropérazine et ulcères gastro-duodénaux.- Arch. Mal. App. Dig. 1962, 51, 933-947.
- 24 bis - FELIX H., MAILLARD A., LEGENDRE M., GIRAUD J.- Sulpiride et syndromes ulcéreux gastro-duodénaux.- Arch. Mal. App. Dig. 1970, 59, 1, 2, 39-50.
- 25 - FONTAN M., HOUCKE E., DEREGNIAUX P.- Effets d'amines dérivées de la Phénothiazine sur l'ulcère de contrainte du rat blanc.- Lille Médical, 1959, 4, 647-655.

- 26 - FULTON - Physiologie du système nerveux.- 1 vol., Vigot Frères, édit., Paris, 1947.
- 27 - GIRARD M. et Coll.- Essai clinique du Sulpiride dans la maladie ulcéreuse.- Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, 8, 511-516.
- 28 - HAMMERL, PICHLER - Action exercée sur les fonctions végétatives par l'Opipranol.- Arzneim. Forsch. 1966, 16, 6 : 748-754, Vienne.
- 29 - HAOT J., DJAHANGUIRI B., RICHELE M.- Action protectrice du Chlordiazepoxide sur l'ulcère de contrainte chez le rat.- Arch. Int. Pharmacodyn. 1964, 148, 3-4, 557-559.
- 30 - HEULLM F., BARRUCAND D., GAUCHER P.- La perspective psycho-somatique en gastro-entérologie.- Ann. Méd. Nancy, 1964, 3, 506-528.
- 31 - HILLEMAND B.- Manifestations digestives au cours des atteintes du S.N.C.- Thèse Paris, 1955.
- 32 - JUSTIN-BESANCON L. et Coll.- Constitution chimique et propriétés biologiques du Sulpiride.- C. R. Acad. Sciences Paris, 265, D, 1253, 23 Oct. 1967.
- 33 - KORÁNYI L., ENDROCZI E.- Role of endocrine factors in the development of gastric ulcer in the albino rat.- Act. Med. Ass. Scienc. Hungaricae, 1962, 18, 357.
- 34 - KOSENKO A.F.- Rôle du vague et des nerfs splanchniques dans la transmission des influences hypothalamiques sur la sécrétion gastrique.- Fiziol. Zh. (Moscou) 1966, 52, 179-183.
- 35 - KRESSMANN P., DE MONTGORFIER R., BERNARD Ch.- Essai du Sulpiride en gastro-entérologie. A propos de 45 syndromes épigastriques.- Rev. Lyon. Méd. 1969, 18 (13), 475-482.

- 36 - LA BARRE J.- A propos des propriétés anti-ulcéreuses-gastriques et excito-motrices du Sulpiride.- Path. Biol. 1969, vol. 17, N° 15-16 et 17-18, 793-798.
- 37 - LAVILLE Cl., MARGARIT J.- Action anti-émétique du Sulpiride vis-à-vis des divers poisons émétisants chez le chien.- C. R. Soc. Biol. 1968, 162 (4), 869-874.
- 38 - LAVILLE Cl., MARGARIT J.- Sur les effets neurologiques centraux du Sulpiride.- Path. Biol. 1969, 17 (1-2), 71-75.
- 39 - LEGRE M., TRONCONI J.C., LAFON J.- La poussée ulcéreuse. Essai de traitement par le Sulpiride.- Arch. Franç. Mal. App. Dig. 1969, 58 (9), 595-596.
- 40 - LEONARD A.S. et Coll.- Hypothalamic influence on gastric blood flow, cell counts, acid and mucus secretion, factors in ulcer provocation. Gastric secretion. Mechanism and control.- Pergamon Press, Ed., 1967, 149-168.
- 41 - LEVRAT M., LAMBERT R.- Ulcères expérimentaux obtenus par modification de l'environnement.- Arch. Mal. App. Dig. 1959, 48, 591.
- 42 - LONG D.M., LEONARD A.S., FRENCH L.A.- Hypothalamus and gastric ulceration.- A.M.A. Arch. Neurol. 1962, 7, 167 et 176.
- 43 - LUCIANI M.- Aspects psycho-somatiques de la maladie ulcéreuse.- Arch. Méd. Chirurg., Juin-Juillet 1969.
- 44 - MALAMUD S.- Intérêt du nouveau psychotrope, le Sulpiride, dans le traitement de la maladie ulcéreuse.- Rev. Franç. Gastro-entérol. N° 48, Mai 1969.
- 45 - MARTIN J.S., LAMBERT R., MARTIN F.- Les rela-

tions hypothalamo-gastriques.- Path. Biol. 1965, vol. 16, N° 23-24, 1099-1113.

- 46 - MARTIN J.L., CHAMPETIER - Essai thérapeutique de l'Insidon en gastro-entérologie.- Marseille Méd. 1969, 106, 7-8.
- 47 - MARTINDALE K. et Coll.- The effect of Thalidomide in experimental gastric ulcers.- J. Phar. Pharmacol. 1960, Supp. 12, 153 T-158 T.
- 48 - MARTINDALE K. et Coll.- Neurological and hormonal mechanisms involved in experimental gastric ulceration.- J. Physiol. 1960, 154, 56.
- 49 - MONGES H., LEGRE M., VIGNOLI R.- Utilisation de l'Insidon en pathologie digestive.- Inf. Thérap. 6, 2 Sept. 1964, 28-31.
- 50 - MILSTEIN J.- Action thérapeutique du N-Oblivon dans les troubles psycho-somatiques de la sphère digestive.- Sem. Hôp. Paris, Avril 1957, 33, N° 4.
- 51 - OLIER M.- Essai de la Thiopropérazine dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux.- Thèse, Lyon, 1962.
- 52 - PORTER R.W., BRADY J.V. et coll.- Some observations on gastro-intestinal damages by psychologically conditioned monkey.- Psychosomat. Med. 1958, 20, 5.
- 53 - QUINQUAND A., CHEYMOL J.- J. Physiol. 1952, 44, 240.
- 54 - RICHTER C.D.- Neurological basis for response to stress. - Neurological basis of behavior, p. 204, 1 vol.- Ciba Foundation, Londres.
- 55 - RISTEL LAURE J.- Traitement de la poussée ulcéreuse par le Sulpiride.- Gaz. Méd. France, N°1, 5 Janv. 1970.

- 56 - SAWREY W.I., WEISZ J.D.- An experimental method of producing gastric ulcers.- J. Comp. Physiol. Psychol. 1956, 49, 269.
- 57 - SCHWIDER W.- Psycho-somatique et psychothérapie des troubles fonctionnels et des affections des voies digestives.- Acta Psychosomatica, 1964, Geigy.
- 58 - SIGNES J.O.- Experimental production and control of stomach lesions in the rat.- J. Psychosomat. Res. 1960, 4, 297.
- 59 - VALLON S., REVILLARD J.P., BEL A., GIRARD M.- Essais thérapeutiques d'une association médicamenteuse antispasmodique et anxiolytique.- J. Méd. Lyon, 5 Sept. 1965 (1082), 1355-1366.
- 60 - VARAY A. et Coll.- Action de l'Imipramine dans les affections gastro-duodénales.- Bull. & Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris, 1960, 76, 5-6, 228-239.
- 61 - VOISIN R.- Etude du Sulpiride en thérapeutique digestive.- Rev. Franç. Gastro-entérol. N° 51, Oct. 1969.
- 62 - WANG S.C., BORISON H.L.- J. Neurophysiol. 1949, 12, 305.
- 63 - WANG S.C., BORISON H.L.- Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), 1950, 63, 928.
- 64 - WANG S.C., GLAVIANO V.V.- J. Pharmacol. Exp. Thé. 1954, III, 329.
- 65 - WATTEZ E., BAUT J.H.- Un nouveau modificateur du comportement en radiologie digestive.- Ann. Radiol. 1969, 12 (7-8), 725-730.
- 66 - WOLF S., WOLFF H.G.- Human gastric function.- Oxford University Press, 1943.

